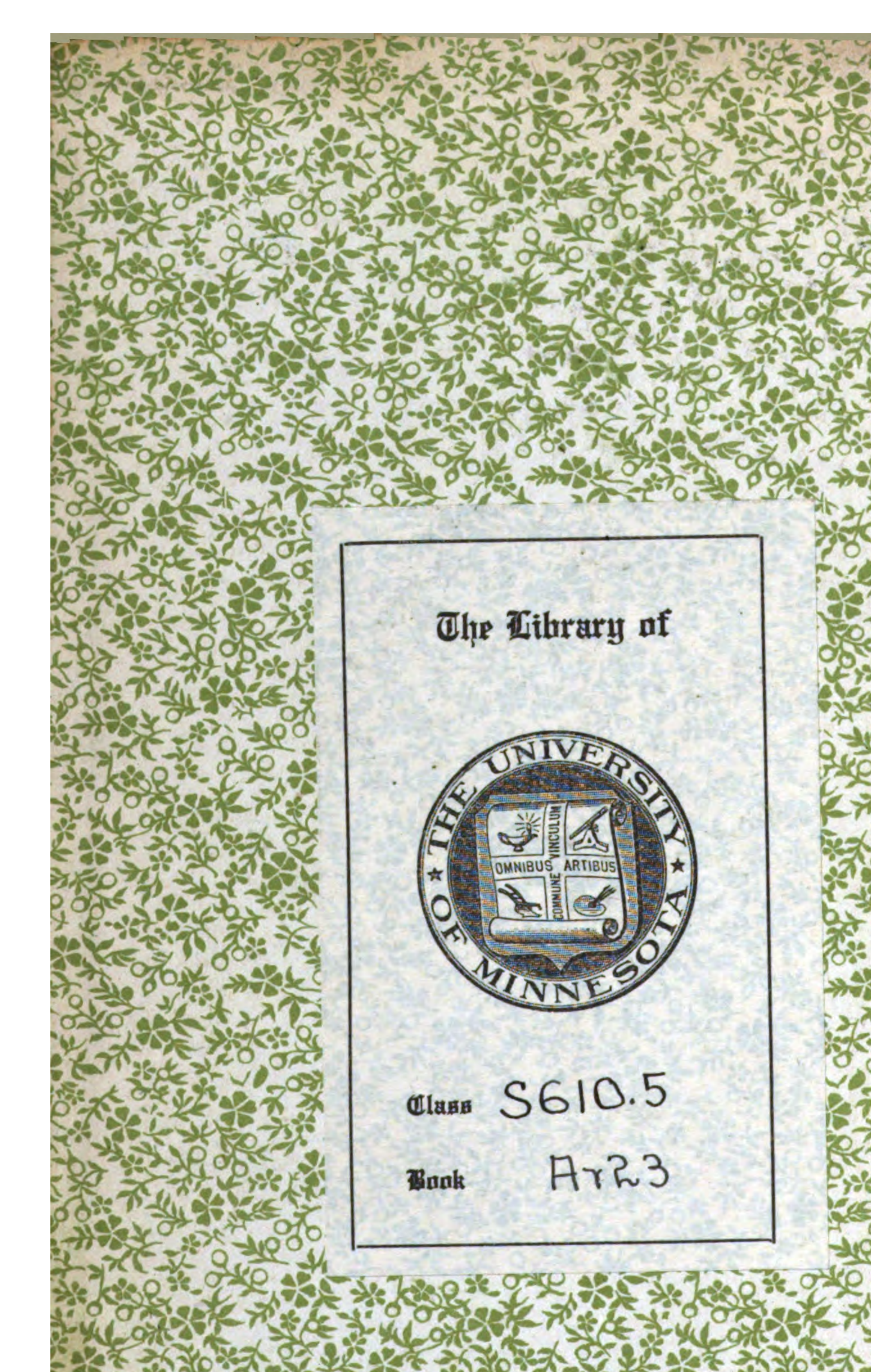


ARCHIV

FÜR

DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

UNTER MITWIRKUNG VON

HERAUSGEGEBEN VON

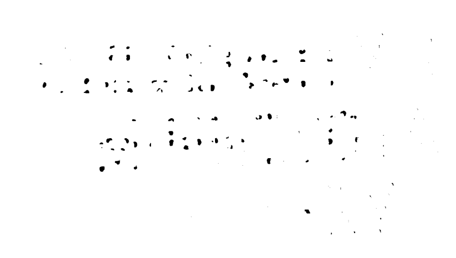
J. JADASSOHN-BRESLAU UND W. PICK-TEPLITZ-SCHÖNAU

ORIGINALIEN

132. BAND

MIT 78 TEXTABBILDUNGEN UND 1 KURVENTAFEL





BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1921

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.

Zur pathologischen Anatomie der Haut im Alter mit Berücksichtigung der Arterienveränderungen.

Von

Sanitätsrat Dr. **Edmund Saalfeld** (Berlin).

(Aus dem Pathologischen Institut des Augusta-Hospitals, Berlin.
[Vorstand Prof. Dr. Oestreich].)

Im folgenden soll über anatomische Untersuchungen berichtet werden, die ich an bestimmten mit Weigert (Lithion-Carmin-Elastica) gefärbten Hautstücken von 10 Leichen (9 männlichen, 1 weiblichen Geschlechts) älterer Individuen — mit Ausnahme eines Falles — anstellte. Es sollen die Protokolle wiedergeben werden, ohne daß ich in dieser Arbeit auf alle Befunde eingehen will (u. a. Körnelung der elastischen Fasern). Am Schluß soll ein Befund, der mir von besonderer Bedeutung zu sein scheint, berücksichtigt werden: Das Vorkommen von Atherosklerose der Hautarterien.

Fall 1. G. W., 62 Jahre alt, Tabes dorsalis. Sehr starke Arteriosklerose der inneren Organe. Sektion am 3. V. 1912.

1. Brusthaut.

Die Papillen sind nur andeutungsweise vorhanden, die Dicke der Epithelschichten schwankt zwischen 4 bis 10 Kernlagen. Das Stratum corneum ist sehr dünn, 2 bis 3 Kernlagen breit. Das Stratum granulosum ist nicht vorhanden. Es findet sich kein Pigment. Die Epithelzellen sind bis in die unterste Schicht mehr kubisch, die Zylinderzellenschicht ist bei den dickeren Stellen nicht vorhanden, dagegen ist die Palisadenschicht an dünneren Schnitten deutlich wahrnehmbar. Im allgemeinen ist die Grenze zwischen Epidermis und Cutis weniger scharf als in der Norm. Das ganze durchschnittene Hautstück ist in seinem Gehalt an elastischen Fasern wechselnd. In derselben Höhe ist eine Stelle an elastischem Gewebe reicher als andere. Unmittelbar unter der Epidermis ist das elastische Gewebe spärlicher als in größerer Tiefe. Unmittelbar unter der Epidermis liegen sehr feine elastische Fasern; sie zeigen Bruchstücke von unregelmäßiger Dicke sowie eine körnige Beschaffenheit. Die Konfiguration des subepithelialen elastischen Netzwerkes ist infolge des Zerfalles der Fasern zerstört. Die Degeneration der subepithelialen Fasern tritt herdweise auf. Das elastische Gewebe im tieferen Teil ist in seinem Dickendurchmesser bei den einzelnen Fasern stärker (2—3 : 1) als das höhere; außerdem ist es vollständig erhalten und zeigt demnach keinen körnigen Zerfall.

Betrachtung der elastischen Fasern mit Immersion:

Die feineren, höher gelegenen Verzweigungen sind blasser gefärbt als die tieferen, gröberen Fasern. Letztere lassen sich bei genauer Prüfung stets weiter



verfolgen, so daß ein Zerfall der gröberen Fasern nicht nachweisbar ist. Wenn dies in Frage käme, dann könnte es nur in minimalem Maße der Fall sein. — Die im oberen Teil gelegenen feineren elastischen Fasern sind ungleich gefärbt, teils intensiver, teils blasser bis stellenweise zu kaum erkennbarer Faserung. Sie sind zum Teil bröckelig und körnig. Alle diese Veränderungen betreffen nicht nur die obersten subepithelialen Lagen, sondern finden sich auch an denjenigen feineren Fasern, welche in der Tiefe verlaufen.

Das wellige Bindegewebe der Cutis ist sehr kernarm, es ist mehr homogen als faserig. An den Arterienästen in der Tiefe zeigen siche keine Altersveränderungen. Die unmittelbar unter dem Epithel gelegenen sehr feinen elastischen Fasern sind — abgesehen von der körnigen Beschaffenheit — vielfach weniger gefärbt, trotzdem die Färbung sonst durchweg eine richtige ist, es muß also eine Art der Umwandlung vorliegen. Die Talgdrüsen sind in mäßiger Zahl vorhanden, vielleicht sind sie von den normalen in der Weise verschieden, daß ihr Fettgehalt geringer ist und die einzelnen Zellen kleiner sind. Die Zellkonturen sind wenig deutlich. Die Schweißdrüsen sind vorhanden, sie sind von elastischen Fasern umgeben und zeigen guterhaltene Kerne.

2. Fußrückenhaut.

Epidermis: Die Hornschicht ist breit, fast so breit wie die kernhaltige Zelllagen. Eine Keratohyalinschicht ist nicht vorhanden. Die Zellschichten (das gesamte kernhaltige Epithel) sind 6 bis 8 Lagen stark, die unterste Schicht ist deutlich palisadenförmig. Sonstige Differenzierung der Epithelschichten ist nicht möglich.

Elastisches Gewebe. Die subepitheliale Schicht und die tiefere Cutis ist reich an elastischem Gewebe. In der unmittelbar subepithelial gelegenen Schicht ist das elastische Gewebe stark körnig, nicht mehr in Form kontinuierlicher Fasern und schlecht gefärbt. Das elastische Gewebe der tieferen Schichten ist gröber, gut gefärbt, zeigt kontinuierliche Fasern (normal). Talgdrüsen sind nicht vorhanden. Die Schweißdrüsen sind zahlreich vorhanden, anscheinend unverändert. Die Arterienäste sind ohne Altersveränderung. Das Bindegewebe der Cutis ist sehr kernarm, stellenweise gequollen, ohne deutliche Faserung, während an anderen Stellen zahlreiche Fibrillen liegen. Diese Veränderung findet sich hauptsächlich im tieferen Teil der Cutis.

3. Hodensackhaut.

Die Haut ist gerunzelt, zeigt in der Cutis sehr viele mit Blut gefüllte Gefäße. Das Stratum corneum ist schmal. Die Anzahl der Zellagen der Epidermis beträgt zirka 12 bis 15. Von dem Keratohyalin ist eine Andeutung vorhanden. Die Palisadenschicht ist sehr deutlich. Die Papillen sind sämtlich gut erhalten. Das elastische Gewebe ist in der subepithelialen Schicht körnig und zeigt keine richtigen Fasern. Die gleiche Veränderung zeigen die elastischen Fasern auch etwas tiefer. Das Bindegewebe hat deutliche und zahlreiche Kerne. — Immersion: Die elastischen Fasern sind sowohl im oberen wie im unteren Teil der Cutis etwas mehr geschlängelt und häufiger unterbrochen. Körnelung ist bei Ölimmersion nicht aufrechtzuerhalten. Die Arterien sind sehr zahlreich vorhanden und unverändert (keine Arteriosklerose). Die Venen sind außerordentlich zahlreich vorhanden, ebenso die Capillarräume, beide stark gefüllt (Hypostase? kavernöse Räume bei Varicocele?). Keine Talgdrüsen. Haare, wenig vorhanden, sind anscheinend unverändert, zeigen in ihrer Umgebung keine Talgdrüsen. Schweißdrüsen nicht vorhanden.



Fall 2. K. R., 65 Jahre alt. Gestorben 5. V. 1912. Sehr schwere Arteriosklerose, besonders der Gehirnarterien, infolgedessen vielfach Erweichungsherde. Todesursache Pneumonie. Die Nieren zeigen infolge von Arterienverschluß Narben.

1. Brusthaut.

Die schmale Hornschicht ist an einzelnen Stellen deutlich lamellär, an an anderen Stellen weniger deutlich lamellär. Die Verhornungsverhältnisse sind an dicht neben einandergelegenen Stellen verschieden. — Epidermis: Die Epidermis ist 6 bis 8 Zellagen breit. An einigen Stellen der Haut sind Einsenkungen des Epithels mit Retentionsmasse und kleinen rot gefärbten Körnchen vorhanden (vielleicht Milien). In den obersten Schichten der Epidermis besteht mehrfach um die Kerne Vakuolisierung. Besondere Schichten in der Epidermis sind nicht abgrenzbar. Palisadenschicht ist nicht vorhanden. — Cutis: Papillen sind zahlreich vorhanden, sie sind breiter und niedriger als normal. Bei schwacher Vergrößerung zeigt der tiefere Teil der Cutis mehr Elastica als der obere Teil. Der letztere zeigt bezüglich der elastischen Fasern ein verschiedenes Verhalten, an manchen Stellen stärker ausgeprägter Zerfall, an anderen Stellen ziemlich gut erhaltene elastische Fasern. Ebendaselbst, im obersten Teil der Cutis, ist das Bindegewebe feinfaserig, wellig; spärliche Bindegewebskerne; keine kleinzellige Infiltration. Im tieferen Teil der Cutis grobe und feine elastische Fasern in reichlicher Menge, kein körniger Zerfall. Das Bindegewebe ist mehr lockig und in Form großer Bänder mit Spalten, fast ungefärbt, sehr wenig Kerne. Talgdrüsen sind vorhanden, ungleich verteilt; die in ihnen enthaltenen Zellen, besonders in der Mitte, also im Lumen, sind klein, zeigen undeutliche Zeichnung und geringen Fettgehalt. Haare sehr spärlich, von Lanugocharakter. Arrectores pili an wenigen Stellen vorhanden. Schweißdrüsen reichlich vorhanden, unverändert. Keine deutlichen Arterien nachweisbar, dagegen sind Capillaren vorhanden.

2. Fußrückenhaut.

Papillen nur vereinzelt vorhanden, etwas breit. Stratum corneum deutlich, halb so dick als die Zellschicht. Letztere zirka 8 bis 10 Lagen hoch, Palisadenschicht sehr deutlich überall erhalten. Kein Keratohyalin. — Cutis: Elastica tritt bei schwacher Vergrößerung in den tieferen Schichten wesentlich deutlicher hervor als in der oberflächlichen Schicht. Das feine subepitheliale elastische Fasernetz ist herdweise zerbröckelt, körnig, wenig intensiv und etwas ungleich bei sonst sehr gut ausgeführter Elasticafärbung. Das elastische Gewebe der tieferen Schicht ist gröber, intensiver gefärbt als das obere Netz, zeigt an einzelnen Stellen gleichfalls körnige Beschaffenheit. Im oberen Teil der Cutis ist das Bindegewebe wenig deutlich gefasert und sehr kernarm. Das Bindegewebe im unteren Teil der Cutis ist überwiegend faserig, wellig, zeigt aber zum Teil Homogenisierung und breitere homogene Streifen. Kerne sind wenig vorhanden. Haare und Talgdrüsen sind nicht vorhanden. Schweißdrüsen vorhanden, ohne Veränderung. Sehr viele Blutgefäße sichtbar, teils capillare, teils etwas größer. Einzelne Arterien zeigen eine verdickte Wandung (Arteriosklerose). Solche verdickten Arterien lassen sich bis in einzelne Papillen verfolgen.

3. Hodensackhaut.

Papillen sehr zahlreich, Hornschicht nur in geringen Mengen vorhanden, Zellage ist verschieden breit wegen der vielen Papillen, über den Papillen bis zirka 15 Kerne breit. Palisadenschicht überall sehr gut ausgeprägt. — Cutis: Das feine subepitheliale Fasernetz ist gut erhalten, gut gefärbt. Es zeigen sich spärliche Körnelungen. — Immersion: Die subepithelialen Fasern sind stärker



geschlängelt, unterbrochen und an einzelnen Stellen sicher körnig. In den tieferen Schichten der Cutis ist eine Körnelung der elastischen Fasern nicht nachweisbar. Bindegewebe ist deutlich fibrillär. In der tieferen Schicht viel glatte Muskulatur und weniger elastisches Gewebe. Tieferes Bindegewebe deutlich fibrillär. Schweißdrüsen und Haare ganz vereinzelt vorhanden. Talgdrüsen nicht vorhanden. Blutgefäße zahlreich, teils capillär, teils größer. Altersveränderungen an den Gefäßen nicht nachweisbar.

Fall 3. F. P., 28jähriger Mann. 10. V. 1912 seziert, Leukämie. Tod durch Herzlähmung. Beträchtlicher Milztumor (26 : 15 : 9). Leukämische Infiltration der Leber und Nieren, leukämische Lymphdrüsenschwellung, leukämisches Knochenmark.

1. Brusthaut.

Herdweise leukämische Infiltration im obersten Teil der Cutis, nicht direkt unter dem Epithel gelegen. Außerdem zeigt sich die leukämische Infiltration in der tieferen Cutis um die Schweißdrüsen und um die Haarbälge herum. Papillen deutlich ausgeprägt. Stratum corneum sehr mächtig, zum Teil stärker als die Epithelschicht. Es schwankt zwischen 4 bis 6 Kernlagen, die Dicke der Epithelschicht schwankt zwischen 3 bis 4 Kernlagen, keine Palisadenschicht, kein Keratohyalin, kein Stratum lucidum. Bezüglich der Menge des elastischen Gewebes besteht ein Unterschied zwischen dem subepithelialen und tieferen Netz nicht. Die Färbung der elastischen Fasern ist sowohl im oberen wie im unteren Teil gleichmäßig gut und intensiv. Es besteht im oberen Teil keine Körnelung. Das Bindegewebe der Cutis ist sehr deutlich wellig, faserig, nicht hyalin. In den vorhandenen Talgdrüsen sind die Zellen nach innen zu recht groß, deutlich. Das Protoplasma ist blaß und körnig, enthält deutlich Kerne. Arrectores pili zahlreich und sehr deutlich. Blutgefäße nur wenig vorhanden, ohne Veränderung.

2. Fußrückenhaut.

Epidermis mit beträchtlicher Hornlage, welche fast ebenso dick ist wie die kernhaltige Lage, an einzelnen Stellen sogar noch dicker ist. Die oberflächlichsten Hornlagen sind an verschiedenen Stellen blättrig, zerfasert. Keine Keratohyalinschicht. Die Zahl der Kernlagen schwankt zwischen 5 bis 10, je nachdem Papillen vorhanden sind oder nicht. Palisadenschicht ist im ganzen deutlich ausgeprägt. Eine weitere Differenzierung der einzelnen Schichten ist nicht sicher möglich. Die Abgrenzung der kernhaltigen Schicht gegen das Horn ist gegeben:

1. durch eine dunkler gefärbte kernhaltige Lage (vielleicht ähnlich dem Keratohyalin),
2. durch eine darüber befindliche hellere Lage im Horn selbst.

Haare und Talgdrüsen in 8 Schnitten nicht nachweisbar (also wohl an Zahl gering).

Das elastische Gewebe im oberen Teil der Cutis ist feinfaserig, regelmäßig, nicht körnig und gleichmäßig gefärbt, das tiefer gelegene auch normal.

3. Hodensackhaut.

Die Haut ist im ganzen uneben, gerunzelt. Außer diesen groben Unebenheiten finden sich zahlreiche Papillen, diese sind ziemlich regelmäßig angeordnet. Hornschicht sehr deutlich, stellenweise ebenso breit wie die Epithellage. Keratohyalin nicht erkennbar. Die Epithellagen lassen sehr deutliche Zylinderzellenschicht erkennen. Diese selbst ist sehr stark pigmentiert. Die Dicke des Epithels schwankt zwischen 6 bis 14 Zellagen, je nachdem dieselbe über oder zwischen zwei Papillen gemessen wird. Die feineren subepithelial gelegenen elastischen Fasern sind dünn, gleichmäßig gefärbt, kontinuierlich. Sie gehen nirgends ins

Epithel über. Auch die elastischen Fasern in der tieferen Cutis sind gleichmäßig gefärbt, nicht unterbrochen, etwas dicker als die höher gelegenen. In der Gegend der tieferen Cutis ist reichlicher glatte Muskulatur vorhanden. Im tieferen Teil der Cutis umschriebene kleinzellige Infiltrate, aus Lymphocyten und Leukocyten bestehend. Die Cutis ist grobmaschig (Ödem?). Schweißdrüsen zahlreich vorhanden, ebenso Haare. Talgdrüsen nicht nachweisbar. — Immersion: Die feinen subepithelialen elastischen Fasern sind gleichmäßig gefärbt, kontinuierlich. In den tieferen Teilen sind die elastischen Fasern gröber, durchweg gleichmäßig, nicht körnig. Eine Arterie vorhanden, unverändert.

Fall 4. G., 58jähriger Mann, gestorben 13. XII. 1912. Allgemeine Arteriosklerose.

1. Brusthaut.

Epithelzapfen schmal, spärlich, wenig tief. Hornschicht sehr dünn. Die Epithelkerne in 3 bis 6 Reihen. Die tiefste Epithelschicht ist nur vereinzelt deutlich zylindrisch. Papillen breit, wenig hoch. Haare mit Talgdrüsen zahlreich vorhanden, ebenso Schweißdrüsen. Die elastischen Fasern im subepithelialen Netz sind gut gefärbt, sehr fein, aufwärts vertikal verlaufend, kontinuierlich. Ebenso erscheinen die elastischen Fasern in der Tiefe kontinuierlich, etwas schwächer gefärbt. Dieser Befund bleibt auch bei Immersion derselbe. Einzelne kleinere Arterien sowie Venen vorhanden, ohne Veränderung. Zahlreiche glatte Muskeln.

2. Fußrückenhaut.

Zahl der Papillen gering. Die Papillen selbst sind niedrig. Hornschicht stark entwickelt, ungefähr ebenso dick wie die übrigen Epithellagen, letztere zirka 8 Kernlagen dick. Palisadenschicht sehr deutlich. Mäßig starke Pigmentbildung. Schweißdrüsen stellenweise zahlreich. Haare und Talgdrüsen in vier Schnitten nicht nachweisbar. Blutgefäße zahlreich vorhanden, meist capillärer und arterieller Natur, keine Altersveränderungen. Die subepithelial verlaufenden elastischen Fasern sind sehr fein, blaß gefärbt, vereinzelt körnig, sonst kontinuierlich. Die körnigen Stellen sind gewöhnlich etwas dunkler als die übrigen Fasern gefärbt. (Immersion.) In der Tiefe sind die elastischen Fasern etwas stärker gefärbt und kontinuierlich.

3a. Hodenhaut oben.

Drei Haare mit Talgdrüsen, in unmittelbarem Zusammenhang mit diesen stehend. Schweißdrüsen sind zahlreich vorhanden. Stratum corneum dünn, Kernlagen der Epidermis 8 bis 10. Tiefste Schicht sehr deutlich pigmentiert. — Cutis: Papillen sind sehr zahlreich, schmäler als die korrespondierenden Epitheleinsenkungen. Geringes Ödem der Cutis. — Immersion: Die subepithelial gelegenen elastischen Fasern sind sehr fein, stark geschlängelt, meist kontinuierlich, an einigen Stellen aber körnig. Die tiefer gelegenen elastischen Fasern sind gröber, fast überall kontinuierlich, zeigen an wenigen Stellen geringfügigen körnigen Zerfall. Das übrige Gewebe der Cutis ist faserig. Arterien nicht nachweisbar, vereinzelte Venen.

Dieser Fall zeigt offenbar eine beginnende Veränderung der elastischen Fasern, die Körnelung ist nur herdweise vereinzelt vorhanden und findet sich in dem obersten Teil der Cutis am meisten ausgeprägt.

3b. Hodenhaut unten.

Stratum corneum dünn, Kernlagen der Epidermis 5 bis 10. Tiefste Schicht ist sehr deutlich pigmentiert. Palisadenschicht sehr deutlich vorhanden. Papillen sehr zahlreich; größere, welche in kleinere zerfallen, vielfach vorhanden.

Die größeren Erhebungen entsprechen den makroskopisch sichtbaren Leisten der Hodensackhaut. Haare zahlreich vorhanden. An den meisten Haaren zahlreiche Talgdrüsen vorhanden. Schweißdrüsen zahlreich, im ganzen aber weniger als Talgdrüsen. Glatte Muskulatur vielfach vorhanden. — Immersion: Das feine subepitheliale elastische Fasernetz ist an einzelnen Stellen deutlich körnig zerbröckelt. Das tiefere elastische Fasernetz ist gröber, durchweg kontinuierlich.

Fall 5. A. J., 63 Jahre alt, gestorben 13. I. 1913. Anthracosis pulmonum, Herzdilatation, Stauungsorgane.

1. Brusthaut.

Papillen zahlreich vorhanden, flach. Stratum corneum dünn, beträgt an Stärke ungefähr $^1/_4$ bis $^1/_2$ der Kernlagen. Letzte schwanken zwischen 8 bis 10. Mehrere Schweißdrüsen sowie einige Haare mit Talgdrüsen sind vorhanden. Das subepitheliale elastische Gewebe ist ungleichmäßig, teils feiner, teils etwas gröber, überall kontinuierlich, nirgends Körnelung. Das tiefer gelegene elastische Fasernetz ist noch gröber, überall kontinuierlich, nirgends körnig. Eine Arterie vorhanden, erweist sich als unverändert. Einige Arrectores pili vorhanden.

2. Fußrückenhaut.

Papillen ungleichmäßig, zum größten Teil hoch. Hornschicht beträchtlich, zum Teil stärker als die Kernlagen. Diese schwanken zwischen 4 bis 5 über den größeren Papillen, und über den niedrigen Papillen zwischen 6 bis 8. Basalschicht deutlich, zum Teil mit Pigment. Das subepitheliale elastische Fasernetz verläuft parallel zur Oberfläche, und zwar in dichterer Anhäufung; es ist fein, gut gefärbt, an einzelnen Stellen körnig.

3a. Hodenhaut oben.

Papillen außer einzelnen größeren Erhebungen sind zahlreich, deutliche kleine Papillen vorhanden. Stratum corneum deutlich vorhanden. Über den Papillen höchstens 1 bis 3 Epithellagen, sonst betragen sie bis zu 10 Schichten. Die tiefste Lage ist sehr stark pigmentiert. Das Pigment ist braungelb, körnig. Die Papillen sind zum Teil ebenso breit wie die Epithelzapfen, zum Teil sind sie breiter. Im oberen Teil der Cutis pigmenthaltige Zellen. 5 Haare, davon 2 mit Talgdrüsen. Zahlreiche Schweißdrüsen. Einzelne unveränderte größere Blutgefäße. Das subepitheliale feine elastische Fasernetz ist überall sichtbar, im allgemeinen kontinuierlich, an wenigen Stellen körnig. Das tiefere elastische Gewebe ist dick, kontinuierlich. Eine Arterie, unverändert.

3b. Hodenhaut unten.

Papillen: Neben einzelnen größeren Erhebungen und papillenfreien Stellen sind zahlreiche kleinere und schmale Papillen vorhanden. Stratum corneum an einzelnen Stellen deutlich vorhanden, und zwar höchstens $^1/_4$ bis $^1/_3$ so dick als die Kernlagen, diese sind über den Papillen zwischen 6 bis 12 stark. Die tiefste Lage ist stark pigmentiert. Die Breite der Papillen ist geringer als der Durchmesser der Epithelzapfen. Im oberen Teil der Cutis spindelförmige und verästelte Chromatophore. Mehrere Haare und Talgdrüsen, um letztere stellenweise starke, kleinzellige Infiltration. Einige glatte Muskeln. Einige Schweißdrüsen vorhanden, ebenso einzelne kleinere Venen. Die feinen subepithelialen Fasern sind überall gut gefärbt, an sehr vereinzelten Stellen erscheinen sie körnig. Die elastischen Fasern in der Tiefe sind blasser gefärbt und überall kontinuierlich. Eine kleine Arterie, unverändert.



Fall 6. O. D., 68jähriger Mann, seziert 27. I. 1913. Herzhypertrophie, Schrumpfniere und schwere Arteriosklerose, Bronchiektasie.

1. Brusthaut.

Papillen zahlreich vorhanden, flach. Die Oberfläche zeigt zweierlei Erhebungen, einzelne größere flache, deren jede Sekundärpapillen — meist 3 bis 4 — enthält. Stratum corneum von derselben Breite wie das andere Epithellager, letzteres ist im Mittel 4 bis 5 Kernlagen breit. In der Cutis befindet sich eine im Querdurchmesser geschnittene Vene, ihre Elastica ist sehr gut gefärbt und deutlich körnig. Zwei kleine, quergetroffene Arterienäste in unmittelbarer Nähe einer Talgdrüse, Elastica gut gefärbt, kontinuierlich, keine Arteriosklerose. In einem weiteren Präparat ein größerer Arterienast unterhalb der Schweißdrüsen gelegen, frei von Arteriosklerose, auch bei Immersion zeigt sich die Elastica interna nicht gekörnt. Pigment ist nicht vorhanden. Vereinzelte Haare mit sehr großen Arrectores pili und einigen Talgdrüsen vorhanden. Zahlreiche Schweißdrüsen. In der Cutis vielfache Lymphspalten und Lymphgefäße sichtbar. Das subepitheliale feine elastische Fasernetz ist in diesem Falle wesentlich spärlicher als sonst und nur stellenweise angedeutet. Anscheinend gehen sehr wenige feine elastische Fasern in das Epithel über, auch diese sind nicht gekörnt (Immersion). Das tiefere elastische Fasernetz ist sehr stark ausgeprägt und gleichmäßig entwickelt. Das Präparat macht daher den Eindruck, als ob zwischen der unteren Grenze des Epithels und dem sehr deutlich ausgeprägten stärkeren elastischen Fasernetz des oberen Teiles der Cutis eine von elastischen Fasern frei Zone sich befindet. Körnelung ist auch bei Immersion nicht nachweisbar.

2. Schambeinhaut.

Papillen: Die Haut zeigt zahlreiche größere Erhebungen, deren jede viele Papillen enthält. In vielen Vertiefungen der Oberfläche zwiebelähnlich geschichtete Hornmassen. Das Stratum corneum selbst ist verschieden dick, an den dünnsten Stellen so dick wie die restierende Epithelschicht, welche 4 bis 5 Kernlagen besitzt, an andern Stellen bis zu zirka 10 Kernlagen. Dementsprechend ist über diesen auch die Hornschicht dick. In der tiefsten Epithelschicht vielfach diffuses bräunliches Pigment. Haare, Talgdrüsen und Schweißdrüsen zahlreich vorhanden, ohne Veränderung. Das subepitheliale feine elastische Fasernetz ist überall gut erhalten, nirgends körnig. Das tiefere elastische Fasernetz ist grob, nirgends körnig. Zahlreiche kleinere Arterienäste vorhanden, unverändert, ebenso Venen und Capillaren.

3. Bauchhaut.

Papillen sehr flach. Epidermis im ganzen dünn. Hornschicht schmal, ebenso dick wie die übrige kernhaltige Lage, welche 4 bis 5 Kernreihen enthält. Im untersten Teil des Rete Pigment. Einzelne Haare und Talgdrüsen sowie Schweißdrüsen sind vorhanden. Blutgefäße sind, da der Schnitt sehr schmal ist, nicht vorhanden. Das subepitheliale elastische Fasernetz ist sehr fein, zeigt nirgends Körnelung. An dem groben, tieferen elastischen Fasernetz sind ebenfalls keine Veränderungen vorhanden.

4. Leistenhaut.

Die Oberfläche ist stark uneben, ähnlich wie bei Warzenbildung. Die Hervorragungen sind von ungleicher Breite und Höhe, einzelne Hervorragungen sind als stark vergrößerte Papillen anzusehen, andere zeigen deutlich eine Zusammensetzung aus kleineren Papillen. Stratum corneum ist an Dicke gleich oder geringer als die kernhaltigen Schichten, welche aus 4 bis 6 Kernlagen bestehen.

Vereinzelte sehr dünne Haare mit wenig Talgdrüsen. Zahlreiche Schweißdrüsen. Einzelne im unteren Teil des Rete gelegene Zellen enthalten diffuses und körniges Pigment. Das subepitheliale elastische Fasernetz ist fein, gut erhalten, nicht körnig. Das tiefere elastische Fasernetz ist auffallend dick, nirgends körnig. Arterien und Venen sind nicht nachweisbar. Viele glatte Muskulatur ohne Zusammenhang mit Haaren.

5a. Hodenhaut oben.

Papillen sehr zahlreich und regelmäßig. Stratum corneum sehr dünn, $^1/_4$ bis $^1/_3$ der übrigen Kernlagen entsprechend. Die Zahl der letzteren beträgt 10 bis 12, die tiefste Schicht sehr deutlich palisadenförmig und sehr stark pigmentiert. In vier Schnitten ein Haar am Rande des Präparates, außerdem hiervon etwas entfernt eine Talgdrüse. In vier Schnitten keine Schweißdrüse. Glatte Muskulatur sehr zahlreich. Das subepitheliale elastische Fasernetz ist überall erhalten, überall kontinuierlich. Das tiefere elastische Fasernetz ist ziemlich fein, überall gut erhalten. Ödem des subcutanen Gewebes. Die zahlreich vorhandenen größeren Gefäße der Haut, Arterien wie Venen zeigen keine Veränderungen.

5b. Hodenhaut unten.

Die Oberfläche zeigt größere Erhebungen und in ihnen zahlreiche Papillen. Das Stratum corneum ist verschieden dick, meist ebenso dick wie die kernhaltigen Lagen, welche 6 bis 8 betragen. In der tiefsten Epithelschicht sehr viel diffuses gelbbräunliches Pigment. Vier Haare in einem Schnitt, außerdem 2 Talgdrüsen ohne Haare, einige Schweißdrüsen, Talg- und Schweißdrüsen ohne Veränderung. An verschiedenen Stellen kleinzellige Infiltration (Lymphocyten), welche besonders stark um die Gefäße herum sowie um die Haare, außerdem subepithelial auftritt. Verschiedene weite Venen unverändert. Mehrere Arterien, in der Tiefe der Cutis gelegen, unverändert. Sehr viele glatte Muskeln. Das feine subepitheliale elastische Fasernetz ist gut erhalten, kontinuierlich. Das tiefere elastische Fasernetz ist weniger dick als an anderen Stellen der Haut, nirgends körnig.

6. Fußrückenhaut.

Papillen sind breit und niedrig. Hornschicht dick, und zwar dicker als die übrige kernhaltige Schicht, welche 4 bis 5 Kernlagen enthält. In der tiefsten Lage Pigment, das an manchen Stellen sehr reichlich vorhanden ist. Schweißdrüsen in mäßiger Anzahl vorhanden. Keine Haare und keine Talgdrüsen. Einzelne Arterien vorhanden, unverändert. Das subepitheliale Fasernetz ist äußerst fein, kontinuierlich, das tiefere elastische ist relativ fein, sonst unverändert.

Fall 7. F. O., 73jähriger Mann, seziert 11. II. 1913. Vorgeschrittene Arteriosklerose. Dilatatio et Hypertrophia cordis, Granularatrophie der Nieren und Stauungsorgane.

1. Brusthaut.

Zahlreiche Erhebungen, welche Papillen enthalten, letztere selbst sind flach. Das Stratum corneum ist ebenso breit oder breiter als die kernhaltigen Schichten, aber im ganzen ungleich dick, und zwar derart, daß es über Vertiefungen dicker ist als über Erhebungen, daraus resultiert eine glatte Oberfläche. Die Zahl der Kernlagen beträgt 3 bis 6. Palisadenzellen sind nicht ausgeprägt, die tiefste Schicht ist an verschiedenen Stellen sehr stark pigmenthaltig. Die glatte Muskulatur ist sehr stark ausgeprägt. Sehr viel Schweißdrüsen, unverändert. 3 Haare mit Talgdrüsen, außerdem eine freie Talgdrüse, unverändert. An verschiedenen Stellen der Haut kleinzellige Infiltration, vielfach um die Drüsen oder um die



Gefäße herum. 2 Arterien verlaufen geschlängelt, mit dicker Muskulatur versehen, sonst frei von Veränderungen. In der Tiefe der Cutis befindet sich der Querschnitt eines größeren Arterienastes ohne besondere Veränderungen. Einzelne kleine Venen ohne Veränderung; ihre Elastica stark geschlängelt, sonst unverändert. Das subepitheliale elastische Fasernetz ist sehr gut gefärbt, sehr fein, kontinuierlich. Das tiefere elastische Fasernetz ist etwas gröber als das obere, aber feiner als an anderen Stellen der Haut. Es ist überall kontinuierlich.

2. Bauchhaut.

Neben zahlreichen niedrigen Papillen einige breitere flache Erhebungen. Das Stratum corneum ist dicker als die tieferen Kernlagen, welche 4 bis 5 betragen. Die Hornschicht überbrückt alle Unebenheiten, so daß ihre Oberfläche glatt ist. Pigment sehr gering. Glatte Muskulatur und Schweißdrüsen zahlreich. Haare und Talgdrüsen nicht vorhanden. Arterien nicht nachweisbar, einige unveränderte kleine Venen. Das feine subepitheliale elastische Fasernetz ist sehr gut gefärbt, kontinuierlich. Das gröbere elastische Fasernetz zeigt mäßige Dicke der Fasern, keine Zerbröckelung.

3. Leistenhaut.

Die Oberfläche ist sehr unregelmäßig beschaffen und besteht teilweise aus recht beträchtlichen Erhebungen neben Vertiefungen. Im ganzen sind wenige, und zwar schmale und niedrige, Papillen vorhanden, die meisten befinden sich in den Erhebungen. Das Stratum corneum ist sehr verschieden dick, die dünnsten Stellen verhalten sich zu den dicksten wie 1 : 4. Auch die Kernlagen wechseln sehr bezüglich ihrer Zahl, nämlich zwischen 3 bis 8. Pigmentgehalt ist im ganzen mäßig, ungleich verteilt; es handelt sich um diffuses bräunliches Pigment. Schweißdrüsen zahlreich. Haare vereinzelt, ebenso Talgdrüsen; das Verhalten der Arrectores pili ist insofern auffallend, als dieselben sehr deutlich ausgeprägt sind, und zwar sowohl der Länge als auch der Dicke nach. Ihr Verlauf ist deutlich schräg. An einer Stelle kleinzellige perivasculäre Infiltration im tieferen Teile der Cutis. Das feinere subepitheliale elastische Fasernetz ist kontinuierlich, an einigen Stellen gekörnt. Das tiefere elastische Fasernetz ist gleichmäßig gefärbt, nicht körnig. Nur ein Arterienast ist sichtbar, ohne Veränderung.

4. Schambeinhaut.

Die Oberfläche unregelmäßig hügelig. Die Papillen, zahlreich vorhanden, sind verschieden breit und verschieden lang. Die Retezapfen sind verschieden breit und zum Teil sehr schmal und lang. Das Stratum corneum ist verschieden dick, meist ungefähr doppelt so breit als die übrigen Kernlagen, letztere betragen 4 bis 5. Pigment ist sehr reichlich in der tiefsten Epithelschicht sowie in den Bindegewebskörperchen der Cutis (Chromatophoren) enthalten. Zahlreiche Schweißdrüsen sowie zahlreiche Haare mit Talgdrüsen und glatten Muskeln vorhanden. Keine Arterien. Das feine subepitheliale elastische Fasernetz sowie das gröbere tiefer gelegene sind gut gefärbt, kontinuierlich.

5a. Hodenhaut oben.

Zahlreiche gröbere Erhebungen der Oberfläche, welche viele Papillen enthalten. Die Papillen sind zum größten Teil breit und wenig tief. Die Dicke des Stratum corneum beträgt ungefähr ein Drittel der ganzen Epidermisdicke. Die Zahl der Kernlagen ist 6 bis 8. In der untersten Epithelschicht befindet sich reichliches Pigment, das, diffus und körnig, gelbbraun ist. Haare zahlreich vorhanden,



viele glatte Muskeln. Talgdrüsen vereinzelt, keine Schweißdrüsen. Arterien nicht vorhanden, dagegen zahlreiche Venen ohne Veränderung. Das subepitheliale elastische Fasernetz sowie das tiefer gelegene sind ohne Veränderung.

5b. Hodenhaut unten.

Die Oberfläche zeigt größere flache Erhebungen, welche Papillen enthalten. Die Papillen sind breit, die Retezapfen schmal. Das Stratum corneum ist sehr breit, teilweise doppelt so breit als die Kernlagen, welche selbst zirka 8 betragen. Kein Keratohyalin. In der tiefsten Epithelschicht sehr viel dunkelbraunes Pigment, teils diffus, teils körnig. In wenigen subepithelial gelegenen Bindegewebszellen der Cutis gleichfalls Pigment. Haare zahlreich, keine Talgdrüsen (in vier Schnitten), einige Schweißdrüsen, glatte Muskeln sehr stark ausgeprägt, teils in breiteren Zügen, teils in schmäleren Zügen. Die Richtung der Züge ist sehr verschieden; ein Zusammenhang von glatter Muskulatur mit einem Haar ist nicht nachweisbar. Im oberen Teil der Cutis herdweise kleinzellige Infiltration. Kleine Arterien in der Nähe der Schweißdrüsen gelegen, zeigen keine sklerotischen Veränderungen. Das feine subepitheliale elastische Fasernetz ist gut gefärbt, kontinuierlich; ebenso zeigt das in der Tiefe gelegene grobe elastische Fasernetz keinerlei Körnelung.

6. Fußrückenhaut.

Die Oberfläche ist ziemlich glatt, Papillen zahlreich vorhanden, flach und breit, sind voneinander verschieden entfernt, daher sind die Retezapfen verschieden breit. Stratum corneum sehr dick, im Mittel etwa dreimal so dick als die restierenden Kernlagen, welche zwischen ungefähr 4 bis 7 schwanken. In der tiefsten Schicht des Epithels ist Pigment reichlich vorhanden, teils körnig, teils diffus. Kein Keratohyalin. In 4, allerdings zum Teil schmalen, Präparaten keine Haare und Talgdrüsen. Zahlreiche Schweißdrüsen, unverändert. Viele erweiterte Venen (wahrscheinlich Varicenbildung). Einige unregelmäßig verdickte Arterien (Arteriosklerose). In der Cutis an verschiedenen Stellen längs der Capillaren kleinzellige Infiltration. Das feinere subepitheliale Fasernetz ist, auch bei genauester Betrachtung durch Immersion, nicht gekörnt. Die sehr zahlreichen feinen durchschnittenen Fasern können bei Objektiv 6-Leitz Körnelung vortäuschen. Das tiefere gröbere elastische Fasernetz erscheint ohne Veränderung.

Fall 8. E. R., 55 jähriger Mann, seziert 28. V. 1913. Gelbe Gehirnerweichung, Arteriosklerose, doppelseitige Lungentuberkulose. Herzhypertrophie, chronische Nephritis.

1. Brusthaut.

Zahlreiche Erhebungen, welche Papillen enthalten, diese sind flach und meist breit. Stratum corneum ist sehr dünn, an den dicksten Stellen ungefähr $^1/_2$ so dick als die übrige kernhaltige Lage der Epidermis. Letztere beträgt 5 bis 6 Kernlagen. Pigment ist nicht vorhanden. Zahlreiche Schweißdrüsen unverändert. Einige Haare mit Talgdrüsen, ebenfalls unverändert. Wenige glatte Muskeln, zum Haar gehörig. Zahlreiche Gefäße, zum Teil kleine Arterien, letztere frei von Arteriosklerose. Das subepitheliale feine elastische Fasernetz ist gut gefärbt, unverändert, ebenso verhält sich das tiefere gröbere elastische Fasernetz, das nicht gekörnt ist.

2. Bauchhaut.

Die Oberfläche ist wellig, die Erhebungen entsprechen den verschieden großen Papillen. Das Stratum corneum ist verschieden dick, zum Teil ebenso dick wie die übrigen Kernlagen, zum Teil dicker, und zwar bis zum doppelten.



Die Kernlagen selbst betragen im Mittel 4 bis 5. Kein Pigment. Schweißdrüsen, Haare mit Talgdrüse und glatter Muskulatur in geringer Anzahl vorhanden, normal. Zahlreiche Capillaren, keine Arterien, keine Venen. Das subepitheliale elastische Fasernetz erscheint etwas gröber als gewöhnlich (die Färbung ist stärker als gewöhnlich), ist nirgends gekörnt. Das tiefere elastische Fasernetz ist sehr grob, nirgends gekörnt.

3. Schambeinhaut.

Die Oberfläche ist leicht wellig. Die Papillen sind zahlreich, sehr verschieden in Breite und Höhe. Das Stratum corneum ist gleichmäßig, ungefähr ebenso breit wie die restierenden Kernlagen, welche etwa 5 bis 6 betragen; an einzelnen Stellen ist in der tiefsten Epithellage Pigment vorhanden, auch im obersten Teil der Cutis zeigen sich einzelne pigmenthaltige Zellen. Schweißdrüsen zahlreich, mehrere Haare mit Talgdrüsen und reichlicher, glatter Muskulatur. Vereinzelte Venen und Arterien, beide ohne Veränderung. Das subepitheliale elastische Fasernetz ist sehr gut gefärbt, erscheint zum größten Teil gröber als gewöhnlich. Ein Teil der feineren Faser ist, wie auch sonst, gekrümmt, während ein anderer Teil im Aussehen dem tieferen elastischen Gewebe entspricht, wenn auch die oberen Fasern im ganzen dünner erscheinen; nirgends körniger Zerfall. Das tiefere elastische Fasernetz ist ebenfalls stärker als gewöhnlich, nirgends körnig.

4a. Hodenhaut oben.

Die Oberfläche ist stark wellig, Papillen zahlreich vorhanden, unregelmäßig bezüglich der Breite und Höhe. Das Stratum corneum zum größten Teil abgelöst, an intakten Stellen ungefähr $1/4$ bis $1/3$ so breit als die kernhaltigen Lagen, welche 6 bis 7 betragen. Pigmentgehalt der tiefsten Epithelschicht ist reichlich, aber nicht überall vorhanden. Schweißdrüsen, Haare und Talgdrüsen reichlich vorhanden. Zahlreiche glatte Muskeln ohne nachweisbaren Zusammenhang mit Haaren. An einer Stelle ein Nerv. Einzelne Arterienäste sichtbar, unverändert. Das subepitheliale elastische Fasernetz ist gleichmäßig gut gefärbt, ist relativ dick und nicht gekörnt. Das tiefere elastische Fasernetz ist relativ dünn, nicht unterbrochen.

4b. Hodenhaut unten.

Die Oberfläche ist wellig, Papillen sind sehr verschieden in Breite und Höhe. Das Stratum corneum ist verschieden dick und fehlt an einzelnen Stellen fast völlig (durch Präparation), an den dicksten Stellen ungefähr doppelt so dick als die kernhaltige übrige Schicht, welche 6 bis 10 Kernlagen zeigt. In der tiefen Epithelschicht befindet sich an einzelnen Stellen reichliches Pigment, an einzelnen Stellen der Cutis perivasculäre Rundzelleninfiltration. Schweißdrüsen zahlreich, Haare und Talgdrüsen in geringerer Zahl vorhanden. Viele Bündel von glatten Muskeln ohne Zusammenhang mit Haaren, dieselben verlaufen parallel und schräg zur Oberfläche. Einzelne Arterien und Venen vorhanden, ohne Veränderung. Das subepitheliale elastische Fasernetz ist gleichmäßig gut gefärbt, ohne Körnelung, verhältnismäßig dick. Das tiefere elastische Fasernetz ist gleichmäßig gefärbt und frei von Körnelung, es ist verhältnismäßig dünn.

5. Fußrückenhaut.

Die Oberfläche der Haut ist leicht wellig. Die Papillen sind niedrig, teils schmal, teils breit. Das Stratum corneum ist doppelt so dick als die übrigen Kernlagen, welche 6 bis 10 betragen. Die Hornschicht und die Kernlagen ergänzen einander in dem Sinne, daß die äußere Oberfläche glatt ist. Geringe Mengen



diffusen Pigments in der tiefsten Epithelschicht. Geringe perivasculäre Infiltration im oberen Teil der Cutis. Eine im obersten Teil des subcutanen Gewebes gelegene kleine Arterie (A) zeigt eine geringe Verdickung der Intima, Unterbrechung der Elastica interna, außerdem Quellung und Nekrose der Media. Schweißdrüsen außerordentlich zahlreich, keine Haare, keine Talgdrüsen.

In Präparat 1 zeigt die vorher beschriebene Arterie A dieselben Veränderungen in geringerem Maße. Eine weitere Arterie (B) zeigt eine unversehrte Elastica interna, während die Media unregelmäßig verdickt ist, jedoch eine deutliche Nekrose nicht erkennen läßt. In Präparat 2 finden sich in der Arterie A wiederum geringe Veränderungen (Nekrose der Media). Arterie B zeigt nahe der Elastica interna geringfügige Nekrose der Media. In Präparat 3 zeigt Arterie A eine auffallend ungleichmäßige Dicke der Media. Arterie B zeigt ebenfalls eine sehr unregelmäßige Verdickung der Media mit faseriger Struktur und Einlagerung spindelförmiger Kerne (Mesarteriitis productiva). Präparat 5 gibt die Veränderungen nur wenig deutlich wieder. Schweißdrüsen außerordentlich zahlreich. Keine Haare, keine Talgdrüsen.

Fall 9. F. G., 60jähriger Mann, seziert 15. VII. 1914. Carcinom der Prostata mit vielfachen Metastasen.

1. Brusthaut.

Die Oberfläche wechselt in ihrer Höhe. Es bestehen abwechselnd flache Erhabenheiten und tiefere Stellen, welche beide Papillen enthalten. Letztere sind zum größten Teil breit und flach. Die Hornschicht ist zum größten Teil abgehoben, stellenweise gar nicht mehr nachweisbar, an einzelnen stark vertieften Stellen konzentrisch angeordnet. Die mittlere Dicke der Hornschicht ist etwas dicker als die kernhaltige Lage, welche etwa 6 bis 8 beträgt. Palisadenzellen sind nur stellenweise angedeutet. Pigment nirgends deutlich nachweisbar. Schweißdrüsen zahlreich. 2 Lanugohaare mit Talgdrüsen und Arrectores. Letztere sind auf einer Stelle sehr deutlich auch ohne Haare vorhanden. Arterien nicht vorhanden. Das feinere subepitheliale sowie das tiefer gelegene gröbere elastische Fasernetz sind gleichmäßig gefärbt, nicht gekörnt, ohne Veränderung.

2. Bauchhaut.

Die äußere Oberfläche ist im ganzen etwas wellig. Es zeigen sich zahlreiche flache, breite Papillen. Die Retezapfen sind zum größten Teil schmal. Die Hornschicht ist ungefähr ebenso dick wie die übrigen kernhaltigen Epithellagen, letztere betragen 4 bis 6. Die Palisadenschicht ist nur an wenigen Stellen deutlich ausgeprägt. Pigment nicht vorhanden. Schweißdrüsen zahlreich vorhanden. Vereinzelte Haare mit wenigen Talgdrüsen; Arrectores sehr spärlich. Das feinere subepitheliale Fasernetz ist überall kontinuierlich, nirgends körnig; das tiefere ist grob, nirgends unterbrochen. In der Tiefe eine unveränderte Arterie (keine Arteriosklerose).

3. Leistengegendhaut.

Die Oberfläche ist sehr uneben. Dieser Zustand resultiert aus dem Bestehen einzelner gröberer Unebenheiten sowie kleinerer Papillen in letzteren. Die Unebenheit ist derartig stark ausgeprägt, daß sie auch nicht durch die Hornschicht ausgeglichen wird. Die Dicke der Hornschicht ist sehr beträchtlich, überall bedeutend dicker als die restierenden Kernlagen, welche 5 bis 8 betragen. Die Dicke der Hornschicht beträgt das Zwei- bis Vierfache der kernhaltigen Schicht. An einzelnen Stellen ist die Palisadenschicht sehr deutlich. Pigment nicht nachweisbar. Schweißdrüsen sehr zahlreich, einige Haare und Talgdrüsen. In der Tiefe eine unveränderte Arterie. Das subepitheliale feine elastische Fasernetz ist gleichmäßig gefärbt, kontinuierlich, ebenso das tiefere gröbere elastische Fasernetz.



4. Schambeinhaut.

Oberfläche wellig in der Weise, daß einzelne Papillen und Papillenkomplexe isoliert hervorragen. Die Retezapfen sind schmal und tief. Die Hornschicht ist breit, zum Teil mehr als doppelt so stark als die restierenden Kernlagen, welche 5 bis 6 betragen. Kein Pigment. Schweißdrüsen zahlreich, mehrere Haare mit glatten Muskeln und Talgdrüsen. In der tiefsten Schicht der Cutis, in der Höhe des Beginns der Schweißdrüsen, eine größere und kleinere Arterie ohne Veränderung. Das subepitheliale elastische Fasernetz ist gut gefärbt, nicht gekörnt, gröber als gewöhnlich. Das tiefere gröbere elastische Fasernetz ist gut gefärbt, nicht unterbrochen.

5a. Hodenhaut oben.

Oberfläche stark wellig. Die Erhebungen sowohl wie die Vertiefungen enthalten beide gleichmäßig Papillen. Die Retezapfen sind sehr verschieden bezüglich ihrer Breite und Tiefe. Die Hornschicht ist im allgemeinen dünn, nur an einzelnen Einsenkungen stärker; im allgemeinen beträgt sie $^1/_3$ der restierenden Kernlagen, welche selbst etwa 8 bis 10 betragen. Pigment nicht vorhanden. Palisadenschicht sehr deutlich ausgeprägt. Haare mit Talgdrüsen sowie Schweißdrüsen zahlreich vorhanden. Sehr viele Blutgefäße, Arterien und Venen, vorhanden. Ein Arterienast zeigt eine sehr deutliche Verdickung der Intima um das 3—4fache der Norm. Elastica interna an dieser Stelle intakt. Die übrigen Häute der Arterie ohne Veränderung. Das feine subepitheliale elastische Fasernetz ist deutlich ausgeprägt, nirgends unterbrochen. Abgesehen von einzelnen Stellen ist es im allgemeinen gröber als gewöhnlich. Der Unterschied zwischen dem in der Tiefe gelegenen gröberen elastischen Fasernetz und dem feineren oberen ist geringer als gewöhnlich. Das gröbere elastische Fasernetz ist nirgends unterbrochen.

5b. Hodenhaut unten.

Die Oberfläche besteht aus zahlreichen Erhebungen und Vertiefungen, welche ihrerseits wiederum viele Papillen enthalten. Letztere sind verschieden breit, dementsprechend auch die Retezapfen ebenso. Im ganzen sind die Papillen niedrig. Das Stratum corneum fehlt zum größeren Teil, wo es vorhanden, ist es ungefähr $^1/_4$ bis $^1/_3$ so breit als die Kernlagen, welche 12 bis 15 betragen. Pigment nicht nachweisbar. Unterhalb der Palisadenzellenschicht, die sehr deutlich ausgeprägt ist, deutliche Glashaut. Einzelne Haare mit Talgdrüsen, mehrfach Schweißdrüsen ohne Besonderheiten. Arterien zahlreich vorhanden, zeigen vielfach herdweise Verdickung der Intima (Präparat 2). In Präparat 3 und besonders 4 ein Haarbalg mit Talgdrüsen etwas über die Umgebung hervorragend (Gänsehaut). An einer Stelle subepitheliale Infiltration mit Lymphocyten. Das subepitheliale elastische Fasernetz ist zum Teil etwas dicker als gewöhnlich und hier gut erhalten. An anderen Stellen ist es feiner und hier vielfach körnig. Das tiefere elastische Fasernetz ist nicht so grob wie gewöhnlich und dick, ebenfalls körniger Zerfall.

Fall 10. Frau E. M., 67 Jahre alt, gestorben 11. VI. 15. Granularatrophie der Nieren, ausgedehnte Arteriosklerose.

1. Brusthaut.

Die Oberfläche ist zum geringen Teil wellig. Es finden sich breite, flache Erhebungen, innerhalb deren einzelne Papillen sichtbar sind. Die Hornschicht ist überall vorhanden und reichlich so dick, meist aber dicker als die restierenden Kernlagen, welche 2 bis 5 betragen. Palisadenzellenschicht stellenweise angedeutet. Pigment nicht vorhanden. Schweißdrüsen reichlich vorhanden. Einige



Haare und Talgdrüsen sowie Arrectores. Das feine subepitheliale elastische Fasernetz ist überall gut gefärbt, nicht körnig; ebenso verhält sich das tiefere, stärkere elastische Fasernetz. Einige Arterienäste vorhanden. Die Wand der einen Arterie ist ungleichmäßig verdickt, auf der einen Seite doppelt so dick als auf der anderen Seite. Die Verdickung betrifft hauptsächlich die innere Schicht und enthält einige kernlose Flecke (Atherom).

2. Die Bauchhaut

ist erheblich verändert insofern, als starkes Ödem und beträchtliche kleinzellige Infiltration, beides in sämtlichen Schichten, besteht. Die Oberflähe zeigt einzelne flache, größere Erhebungen, welche ihrerseits zahlreiche, sehr niedrige, kleine Papillen aufweisen. Die Hornschicht hat ungefähr dieselbe Dicke wie die kernhaltigen Lagen, welche 4 bis 6 betragen. Palisadenschicht stellenweise deutlich vorhanden, enthält reichlich bräunliches Pigment. Wenige Haare, geringe glatte Muskulatur, keine Talgdrüsen, zahlreiche Schweißdrüsen; das elastische Gewebe der oberen und tieferen Schicht sehr stark auseinandergedrängt, nicht körnig, sämtliche sehr zahlreich vorhanden Gefäße erweitert, vielfach mit perivasculärer Infiltration, in ihrer Wand nicht verändert.

3. Schambeinhaut.

Die Oberfläche ist unregelmäßig gestaltet; es wechseln flache Erhebungen mit höheren ab. In den Erhebungen zeigen sich ebenfalls sehr verschieden gestaltete Papillen, teils flache breite, teils höhere schmälere. Stratum corneum ist meist ungefähr $^1/_3$ so stark als die kernhaltigen Lagen; an anderen Stellen ist es aber fast ebenso stark wie die letzteren selbst; diese betragen etwa 5 bis 8. Palisadenzellen zum größten Teil vorhanden, vielfach pigmenthaltig (diffus, bräunlich). Haare zahlreich vorhanden, gleichfalls zahlreiche Arrectores; wenig Talgdrüsen, dagegen sind zahlreiche Schweißdrüsen vorhanden. Das elastische Gewebe ist überall gut gefärbt und kontinuierlich, vielfach auseinandergedrängt; einige nahe und parallel der Oberfläche verlaufende Fasern sind auffallend stark. Gefäße außerordentlich zahlreich vorhanden, und zwar weit mehr Venen als Arterien. Keine Wandveränderungen der Gefäße, dagegen vielfach kleinzellige Infiltration um die Gefäße. Die kleinzellige Infiltration selbst ist in allen Schichten der Haut vorhanden.

4. Fußrückenhaut.

Die Oberfläche ist fast glatt, nur an wenigen Stellen eingekerbt. Die Papillen sind sehr verschieden, teils schmal, teils breit und von verschiedener Höhe. Hornschicht überall deutlich, zum Teil sogar sehr dick bis $1^1/_2$ bis doppelt so groß als die kernhaltige Schicht, welche 5—6 beträgt. Palisadenschicht sehr deutlich, wenig Pigment. Schweißdrüsen zahlreich. Keine Haare oder Talgdrüsen. In den oberen und tieferen Schichten der Cutis Ödem. In den oberflächlichen Schichten der Haut sind die elastischen Fasern unverändert, in den tieferen Schichten, neben gut erhaltenen dicken Fasern, sind sie vielfach zerspalten und zerfasert. Viele Gefäße, Arterien und Venen. Die Venen sind weit. Arterien der tieferen Cutis sehr dickwandig mit engem Lumen. An einzelnen Stellen in den äußeren Schichten der Intima kernlose Stellen und Unregelmäßigkeiten der Elastica interna (beginnende Atheromatose); in der Pars papillaris viele weite kleine Gefäße (Capillaren und kleinste Venen). Die etwas weniger zahlreich sichtbaren Arterien nicht erweitert. Kleinzellige Infiltration im ganzen gering — jedoch bedeutend stärker als in der Norm —, besonders ausgeprägt unmittelbar unter dem Epithel und in der Tiefe in der Gegend der Schweißdrüsenknäuel.



In den 10 mitgeteilten Fällen kam in Serienschnitten zur Untersuchung in den ersten 5 die Haut der Brust, des Fußrückens und des Hodensackes. In Fall 6, 7, 9 wurde auch die Schambeingegend,- Bauch- und Leistengegendhaut zur Untersuchung herangezogen, in Fall 8 auch Bauch- und Schambeinhaut. In Fall 10 (weiblich) wurde die Haut der Brust, des Bauches, des Fußrückens und der Schambeingegend untersucht.

Bei diesen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß bei 4 Fällen (2, 7, 8, 10) Veränderungen der kleinen Hautarterien atherosklerotischer Natur nachweisbar waren, In allen diesen Fällen waren die Gefäße der Fußrückenhaut erkrankt. Im Fall 10 zeigte sich auch Arteriosklerose der Brusthaut.

Im folgenden sollen in aller Kürze noch einmal die Befunde zusammengefaßt werden. Eine ausführlichere Beschreibung mit Abbildungen behalte ich mir für später vor.

Fall 2 (65jähriger Mann, sehr schwere Arteriosklerose, besonders der Gehirnarterien, infolgedessen vielfache Erweichungsherde. Die Nieren zeigen infolge von Arterienverschluß Narben. Todesursache Pneumonie). Einzelne Arterien des Fußrückens zeigen eine verdickte Wandung. Die Verdickung betrifft die Intima, welche bis auf das Achtfache stellenweise vermehrt erscheint. Die Verdickung selbst ist nicht gleichmäßig, sondern herdförmig. In der verdickten Stelle sind kernlose Stellen, sowohl mehr oberflächlich, als auch in der Tiefe erkennbar. Die Elastica interna ist etwas aufgefasert, Media und Adventitia sind unverändert.

In Fall 7 (73jähriger Mann, vorgeschrittene Arteriosklerose, Dilatatio et hypertrophia cordis, Granularatrophie der Nieren und Stauungsorgane) besteht an der veränderten Arterie des Fußrückens starke ungleichmäßige Verdickung der Intima. während Media und Adventitia ohne Veränderungen befunden werden. In der verdickten Intima sind fleckweise kernärmere Stellen sichtbar.

Besonders ausgesprochene Veränderungen weist der Fall 8 auf (55jähriger Mann, gelbe Gehirnerweichung, Arteriosklerose, doppelseitige Lungentuberkulose, Herzhypertrophie, chronische Nephritis). Zwei Arterien des Fußrückens sind deutlich verändert. Eine im obersten Teil des subcutanen Gewebes gelegene kleine Arterie zeigt eine geringe Verdickung der Intima, Unterbrechung der Elastica interna, außerdem Quellung und Nekrose der Media. An einer Stelle zeigt die Media eine ungleichmäßige Dicke.

Eine zweite Arterie, bei der die Elastica interna unversehrt ist, zeigt nahe der letzteren eine geringfügige Nekrose der Media. Die Media selbst läßt eine sehr unregelmäßige Verdickung mit faseriger Struktur und Einlagerung spindelförmiger Kerne erkennen (Mesarteriitis productiva).



Fall 10 (67jährige Frau, Granularatrophie der Nieren, ausgedehnte Arteriosklerose) ist der einzige, der neben Veränderungen der Arterien des Fußrückens auch solche der Brusthaut zeigt. Die Wand einer Arterie der Brusthaut ist ungleichmäßig verdickt, auf der einen Seite doppelt so dick als auf der anderen. Die Verdickung betrifft hauptsächlich die innere Schicht und enthält einige kernlose Flecke (Atherom). Am Fußrücken sind die Arterien der tieferen Cutis sehr dickwandig mit engem Lumen. An einzelnen Stellen in den äußeren Schichten der Intima befinden sich kernlose Stellen und Unregelmäßigkeiten der Elastica interna (beginnende Atheromatose).

Dies in Kürze der von mir erhobene Befund. Es ist von Interesse und bleibt weiteren ausführlichen Untersuchungen vorbehalten nachzuweisen, ob an der Altershaut ähnliche Verhältnisse vorliegen wie an Herz und Nieren, d. h. ob durch Arteriosklerose einzelner Äste entsprechende Gewebsveränderungen bedingt sind (vgl. arteriosklerotische Schrumpfniere, Coronarsklerose und Myokarditis) oder ob die Altersveränderungen der Haut allgemeiner (hämatogener) Natur sind. Aus meinen Untersuchungen will ich keine weiteren Schlußfolgerungen ziehen, muß aber für letztere Anschauung eintreten. Ich möchte nur auf folgendes hinweisen:

Die arteriosklerotischen Veränderungen der Haut sind, wenn überhaupt vorhanden, hauptsächlich in der tieferen Cutis nachweisbar.

Der Grad der Veränderungen der Hautarterien ist nicht parallel dem Grade der Veränderungen der Arterien der inneren Organe.

Die Mehrzahl der von mir untersuchten Fälle zeigte Veränderungen der Arterien des Fußrückens. Dieser Befund erinnert daran, daß die arteriosklerotische Gangrän ihren Lieblingssitz am Unterschenkel und Fuß hat.



Über den Einfluß von Temperatur und Salzgehalt auf den serologischen Luesnachweis mittels Ausflockung (nach Sachs-Georgi).

Von

H. Sachs.

(Aus dem Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. W. Kolle.)

In den 2 Jahren, während deren nunmehr die von mir und meinem verehrten — der Wissenschaft durch ein tragisches Geschick allzufrüh entrissenen — Mitarbeiter Walther Georgi angegebene Methode des serologischen Luesnachweises mittels Ausflockung eine vielseitige Erprobung gefunden hat, haben die Erfahrungen über den Charakter dieser Ausflockungsreaktion zu einer gewissen Klärung geführt. Insbesondere hat sich ergeben, daß beim Aufenthalt der mit Serum und Extraktverdünnung beschickten Röhrchen im Brutschrank die Gefahr uncharakteristischer Versuchsergebnisse ausgeschlossen oder zum mindesten auf einen Grad herabgemindert ist, der der praktischen serodiagnostischen Brauchbarkeit keinerlei Abbruch tut. Unsere Ausflockungsreaktion hat sich in der Tat als für Syphilis charakteristisch erwiesen und kann daher neben der altbewährten Wassermannschen Reaktion zur Serodiagnostik der Syphilis herangezogen werden. Wenn ich daher im folgenden mit einigen Ausführungen über unsere Ausflockungsreaktion zu den P. G. Unna als Zeichen der Hochschätzung und Verehrung gewidmeten Blättern beitragen darf, so kann ich mich im wesentlichen darauf beschränken, die Frage der Empfindlichkeit des Verfahrens zu erörtern[1]).

Obwohl der bei Temperaturerhöhung eintretende Empfindlichkeitsunterschied keineswegs dem Grad der dadurch bedingten Entfaltung des charakteristischen Gepräges proportional ist, so besteht doch kein Zweifel, daß mit der Temperaturerhöhung die Zahl der positiv reagierenden syphilitischen Sera etwas abnimmt. Es sind 2 Momente, die für den Reaktionsgrad unter sonst gleichen Bedingungen von maßgebendem Einfluß sind: der schon erwähnte Temperaturfaktor und der Salzgehalt des Mediums. Auf die Bedeutung dieser beiden Einflüsse weisen bekanntlich auch die Arbeiten Meinickes über die von ihm angegebenen Flockungsreaktionen mit Nachdruck hin.

[1]) Die im folgenden mitgeteilten Versuche sind von Fräulein Gertraudis Klinkhart und Fräulein Helene Rosenstein ausgeführt worden.



Zahlreiche Versuche haben mir gezeigt, daß die Temperaturerhöhung über ein gewisses Maß nicht hinausgehen darf, ohne daß die Empfindlichkeit der Reaktion wesentlich abnimmt. Am geeignetsten ist die übliche Brutschranktemperatur von 37° bzw. zwischen 36,5 und 38°. Steigt die Brutschranktemperatur über 40°, so findet rasch eine Abnahme der Empfindlichkeit statt, wie das nach den Angaben Meinickes auch für die von ihm angegebenen Flockungsreaktionen zutrifft.

Es erschien andererseits theoretisch möglich, durch ein Vorwärmen der Versuchsröhrchen bei hoher Temperatur und nachfolgendem Verweilen bei Zimmertemperatur die Empfindlichkeit zu steigern, ohne in die Zone nichtcharakteristischer Reaktionen zu gelangen, wie sie bei unserer ersten Anordnung, der Vorwärmung bei gewöhnlicher Brutschranktemperatur, mehr oder weniger leicht in Erscheinung trat. Tatsächlich hatten ja schon die Versuche Neukirchs ergeben, daß bei voran gehendem 24stündigem Brutschrankaufenthalt spätere Abkühlung nichts mehr an dem charakteristischen Verhalten ändert. Versuche, die nun dahin zielten, durch einen verhältnismäßig kurzen thermischen Eingriff dasselbe zu erreichen, haben vorläufig zu einem praktisch verwertbaren Ergebnis nicht geführt, weil durch die nur vorangehende Temperaturerhöhung entweder das charakteristische Gepräge nicht hinreichend zur Entfaltung kam oder die Empfindlichkeit gegenüber der Brutschrankmethode abnahm.

An und für sich dürften diese Versuche aber von Interesse erscheinen. Sie bestätigen ebenso wie diejenigen Neukirchs die prinzipielle Richtigkeit des von mir und Georgi zuerst geübten Vorwärmens der Versuchsröhrchen bei nachfolgender Zimmertemperatur und zeigen zugleich, daß in der Tat der thermische Einfluß mit zunehmendem Grade wächst.

Das ergibt sich aus folgendem Versuchsbeispiel, in dem die mit Extrakt und Serum beschickten Versuchsröhrchen

a) über Nacht bei Zimmertemperatur,
b) 2 Stunden im Brutschrank, dann über Nacht bei Zimmertemperatur,
c) 2 Stunden im Wasserbade von 40°, dann über Nacht bei Zimmertemperatur,
d) 2 Stunden im Wasserbade von 45°, dann über Nacht bei Zimmertemperatur,
e) 2 Stunden im Wasserbade von 50°, dann über Nacht bei Zimmertemperatur,
f) 2 Stunden im Wasserbade von 55°, dann über Nacht bei Zimmertemperatur

gehalten wurden. (Vgl. Tabelle I.)

Die Tabelle zeigt, daß mit dem Vorwärmen bei höheren Temperaturen unspezifische Reaktionen, die nach zweistündigem Aufenthalt im Brutschrank und nachfolgender Zimmertemperatur auftreten, sukzessive schwinden. Jedoch sind sie erst nach zweistündigem Vorwärmen bei 50° vollständig eliminiert, wobei aber die Reaktionsstärke schon immerhin deutlich abgenommen hat.



Tabelle I.

Nr. des Serums	Ergebnis der WaR.	Ausflockung von menschlichen Blutseris durch cholesterinierte Rinderherzextrakte bei Zimmertemperatur nach vorangehender 2stündiger Einwirkung einer Temperatur von:					
		a) —	b) 37°	c) 40°	d) 45°	e) 50°	f) 55°
1	positiv	+++	+++	+++	+++	++(+)	++
2	„	++(+)	+++	+++	+++	+++	++
3	„	+++	+++	++	++	++	+
4	„	++	++(+)	+++	+(+)	+	—
5	„	++	++	++	(+)	—	—
6	negativ	++	+(+)	+	—	—	—
7	„	+++	+++	++	+	—	—
8	„	+	—	—	—	—	—
9	„	(+)	—	—	—	—	—

Ähnliche Verhältnisse ergeben sich bei verschieden langem Vorwärmen der Versuchsröhrchen bei höherer Temperatur (55°), wie es das folgende Versuchsbeispiel zeigt (Tabelle II).

Tabelle II.

Nr. des Serums	Ergebnis der WaR.	Ausflockung von menschlichen Blutseris durch cholesterinierte Rinderherzextrakte bei Zimmertemperatur nach verschieden langem Vorwärmen der Versuchsröhrchen bei 55°:					
		a) 0 Std.	b) 1/4 Std.	c) 1/2 Std.	d) 1 Std.	e) 2 Std.	f) 3 Std.
1	positiv	+++	+++	+++	+++	++	++
2	„	+++	+++	+++	++	(+)	+
3	„	++	+(+)	+	(+)	—	—
4	„	+++	+++	++	+	(+)	—
5	negativ	+++	+	—	—	—	—
6	„	+(+)	—	—	—	—	—
7	„	+	—	—	—	—	—
8	„	(+)	—	—	—	—	—

Auch diese Tabelle zeigt, daß es wohl gelingt, durch verhältnismäßig kurzes Vorwärmen der Versuchsröhrchen bei nachfolgendem Zimmeraufenthalt die Ausflockung spezifisch zu gestalten. Jedoch liegt das Erreichen des vollen charakteristischen Gepräges und die Abnahme der Empfindlichkeit so nahe aneinander, daß sich wohl kaum Vorteile gegenüber der Brutschrankmethode ergeben dürften.

Was die Verstärkung der Empfindlichkeit bei der Brutschrankmethode anlangt, so hat sich mir auf Grund umfassender Erfahrungen und in Übereinstimmung mit den Angaben von Georgi, Plaut, Pöhlmann und Wodtke ergeben, daß die Serummenge ohne Bedenken auf 0,2 ccm gesteigert, daß also in der üblichen Anordnung 1 ccm der fünffachen Serumverdünnung benutzt

werden kann, ohne daß die für Syphilis charakteristischen Grenzen überschritten werden. Schon Georgi hat nun gezeigt, daß außerdem mit einer Steigerung des Salzgehaltes die Empfindlichkeit der Methode zunimmt. Allerdings ergab sich bei höherem Salzgehalt als dem physiologischen in den Versuchen Georgis leicht ein uncharakteristisches Gepräge. Dabei muß aber berücksichtigt werden, daß die Versuche Georgis noch nach unseren ersten Angaben ausgeführt wurden, d. h. daß die Versuchsröhrchen 2 Stunden im Brutschrank und danach etwa 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehenblieben.

Selbstverständlich dürfen aber diese Erfahrungen Georgis nicht ohne weiteres auf die Brutschrankmethode übertragen werden. Denn der Ersatz der Zimmertemperatur durch die höhere Brutschranktemperatur erweitert ja eben die Grenzen des charakteristischen Verhaltens, und es war daher anzunehmen, daß bei Brutschranktemperatur eine erhöhte Kochsalzkonzentration, wie das übrigens schon den Angaben Neukirchs entspricht, zum mindesten leichter ertragen wird als bei Aufenthalt der Versuchsröhrchen im Zimmer. Daß dem in der Tat so ist, zeigt das folgende Versuchsbeispiel.

Es wurden je 0,5 ccm 6fach verdünnten cholesterinierten Rinderherzextrakts mit je 1 ccm 5fach verdünnten inaktivierten menschlichen Blutserums gemischt.

Die Verdünnung von Extrakt und Blutserum erfolgte
a) mit 0,85 proz. Kochsalzlösung
b) mit 1,5 proz. ,,
c) mit 2 proz. ,,

Die Versuchsröhrchen blieben
I. 24 Stunden im Brutschrank,
II. 2 Stunden im Brutschrank, sodann über Nacht bei Zimmertemperatur.

Das Ergebnis zeigt Tabelle III.

Tabelle III.

Nr. d. Serums	Ergebnis der WaR.	Ausflockung: I. Nach 24 Stunden im Brutschrank a) 0,85% NaCl	b) 1,5% NaCl	c) 2% NaCl	II. Nach 2 Stunden im Brutschrank, dann Zimmertemperatur a) 0,85% NaCl	b) 1,5% NaCl	c) 2% NaCl
1	positiv	+++	+++	+++	++	+++	+++
2	,,	+++	+++	+++	+	+++	+++
3	,,	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	schw. pos.	—	—	—	+	+++	+++
5	neg. (Lues III.)	(±)	+	+	+++	+++	+++
6	negativ (Tbc.)	—	—	—	++	++	+++
7	negativ	—	—	—	—	++	+++
8	,,	—	—	—	—	+	—
9	,,	—	—	—	—	+++	+++
10	,,	—		—	—	+++	+++
11	,,		—	—	—	—	—



Der Versuch bestätigt in Teil II die früheren Angaben Georgis, indem bei Steigerung der Kochsalzkonzentration die unspezifischen Reaktionen erheblich zunehmen, so daß bei einem Kochsalzgehalt von 2% fast alle Sera positiv reagieren. Dagegen zeigt sich in Teil I, daß bei Brutschrankaufenthalt die Steigerung der Kochsalzkonzentration gefahrlos ist, aber zugleich bei manchen Seris eine mehr oder weniger deutliche Verstärkung der für Syphilis charakteristischen Reaktion herbeiführt. Meine bisherigen Erfahrungen haben ergeben, daß ein Kochsalzgehalt von 1,5% das charakteristische Gepräge unberührt gelassen, aber doch mehr oder weniger häufig zu einer Verstärkung der Empfindlichkeit geführt hat[1]). Voraussetzung ist dabei eben, wie schon erwähnt, Aufenthalt der Versuchsröhrchen im Brutschrank.

Der erhöhte Kochsalzgehalt führt zugleich häufig zu einer Vergröberung der Flockenbildung, ein Vorteil, der von manchen Autoren der von Meinicke als sog. „3. Modifikation" bezeichneten Ausflokkungsmethode nachgerühmt wird[2]). Im wesentlichen dürfte es sich ja bei der sog. „3. Modifikation" Meinickes um ein gleichartiges Verfahren wie bei unserer Ausflockungsreaktion handeln. Jedenfalls hat Meinicke mit der Empfehlung dieser 3. Modifikation die von ihm gegenüber dem von uns benutzten Prinzip geltend gemachten, von uns aber von vorneherein als in praktischer Hinsicht nicht berechtigt bezeichneten Einwendungen fallengelassen und damit wohl die praktische Brauchbarkeit des von uns beschrittenen Weges anerkannt. Wenn man also als Wesen der Meinickereaktion die von ihm eingeführte neuartige Zweizeitigkeit des Verfahrens betrachtet, so handelt es sich bei der 3. Modifikation nicht um eine modifizierte, sondern um eine andersartige, und zwar, ebenso wie bei unserer Methodik, um eine einzeitige Anordnung. Sie stimmt mit der unsrigen darin überein, daß die Mischung von Extrakt und Serum von vorneherein im salzhaltigen Medium erfolgt. Verschieden sind nur die verwendeten Extrakte und die Mengenverhältnisse.

Die Verschiedenheit des Kochsalzgehaltes (bei Meinickes 3. Modifikation 2%) dürfte kaum eine prinzipielle Differenzierung bedeuten. Denn auch bei unserer Reaktion wird ja, wie schon Georgi gezeigt hat, durch Erhöhung der Kochsalzkonzentration die Empfindlichkeit gesteigert, und daß diese Steigerung bis zu einem gewissen Grade bei der

---

[1]) Natürlich können bei verschiedenen Extrakten Abweichungen im Grade der noch erträglichen Kochsalzkonzentration vorkommen. Die früher von Neukirch verwendeten Extrakte waren in dieser Hinsicht offenbar etwas empfindlicher.

[2]) Vielleicht spielt hierbei die jetzt auch von uns benutzte größere Serummenge eine Rolle.



Brutschrankanordnung die Grenzen des charakteristischen Gepräges nicht verläßt, ergibt sich aus den im vorstehenden mitgeteilten Versuchen. Tatsächlich konnte ich bei Ausführung der Ausflockungsreaktion nach Meinickes Vorschriften und unter Benutzung der von ihm empfohlenen Extrakte einen wesentlichen Unterschied bei Herstellung der Extraktverdünnung mit 0,85 proz. und mit 2 proz. Kochsalzlösung im allgemeinen nicht beobachten, was allerdings im Gegensatz zu den Angaben Meinickes steht, nach denen die Bedingungen für die Ausfällung bei physiologischer Kochsalzlösung am ungünstigsten sind. Zuweilen, aber nicht regelmäßig, traten freilich mit 0,85 proz. Kochsalzlösung leichter unspezifische Flocken in Erscheinung, als mit 2 proz. Kochsalzlösung. Ob auch unter den Bedingungen der Anordnung Meinickes die Ergebnisse bei zweistündigem Aufenthalt im Brutschrank und nachfolgendem Aufbewahren der Versuchsröhrchen bei Zimmertemperatur zu unspezifischen Ausschlägen neigen, soll dahingestellt bleiben.

Schließlich glaube ich auch in den Mengenverhältnissen einen prinzipiellen Unterschied kaum erblicken zu sollen. Auch bei Verwendung der Reagenzien nach Vorschrift Meinickes konnte ich häufig ohne wesentliche Abweichung der Ergebnisse die von uns angegebenen Mengenverhältnisse benutzen. Dabei ist natürlich zu berücksichtigen, daß, wie das auch den Erfahrungen Meinickes entspricht, das optimale Ergebnis bei manchen Seris in verhältnismäßig engen Grenzen von bestimmter Dosierung abhängen kann.

Verschieden sind bei unserer einzeitigen Ausflockungsreaktion und der von Meinicke angegebenen 3. Modifikation die Extrakte. Es ist selbstverständlich möglich, wie wir schon in unserer ersten Mitteilung erwähnten, daß Extrakte geeigneter Herkunft oder geeigneter Bereitung bereits an und für sich (ohne Cholesterinzusatz) zur direkten Ausflockungsreaktion geeignet sind, und das dürfte für die von Meinicke hergestellten Extrakte zutreffen. Sie unterscheiden sich von den durch mich eingeführten cholesterinierten Herzextrakten durch die viel dichtere Trübung, die sie nach der von Meinicke vorgeschriebenen Verdünnung aufweisen. Das erschwert für diejenigen, die, wie ich, das Arbeiten mit cholesterinierten Extrakten gewohnt sind, etwas die Beurteilung. Bei den letzteren ergeben die negativen Sera ein absolut klares Bild, bei den Extrakten Meinickes war ich nicht selten zweifelhaft, ob eine Flockung vorliegt oder nicht, zumal die Extraktkontrollen häufig die Homogenität vermissen ließen. In dieser Hinsicht dürften die cholesterinierten Extrakte von vorneherein Vorteile besitzen.

Die Empfindlichkeit unserer Ausflockungsreaktion dürfte jedenfalls — und das entspricht ja den Angaben der überwiegenden



Mehrzahl der Autoren — eine hinreichende sein, zumal wenn mit 0,2 ccm Serum gearbeitet wird, was nach meinen Erfahrungen für die Brutschrankmethode durchaus angängig und empfehlenswert ist. Ich glaube aber zugleich anraten zu können, Parallelversuche unter Anwendung von 0,85 proz. und 1,5 proz. Kochsalzlösung auszuführen, um zu erproben, ob dadurch eine nennenswerte Empfindlichkeitssteigerung unter Erhaltung der Spezifität möglich ist. Wenn auch im allgemeinen die Empfindlichkeit bei der üblichen Benutzung von 0,85 proz. Kochsalzlösung ausreicht, so scheint doch der erhöhten Salzkonzentration insofern vielleicht die Rolle eines Regulators zuzukommen, als sie ein Gegengewicht gegenüber der hemmenden Wirkung von Schwankungen der Brutschranktemperatur bedeuten und für manche Sera ein verstärkendes Agens bilden dürfte.

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Carbid auf die menschliche und tierische Haut [1]).

Von

Priv.-Doz. Dr. **Otto Sachs.**

(Aus dem Pathologischen und Bakteriologischen Institut der Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf].)

I. Herstellung, Eigenschaften und technische Verwertung des Carbids.

Als Ersatz für die Leuchtgas- und elektrische Beleuchtung findet das Acetylengas ausgedehnte und verbreitete Verwendung. Acetylengas wird fast allgemein aus Calciumcarbid hergestellt. Für die in Betrieben, Fabriken, Magazinen, öffentlichen Anstalten sowie privaten Haushaltungen mit Carbid Beschäftigten kommen bestimmte behördliche Vorschriften und Schutzmaßnahmen in Betracht, bei deren Außerachtlassung eine Reihe von Schädigungen, unter diesen auch solche der Haut, auftreten können. Die Kenntnis dieser letzteren ist nicht nur für den Dermatologen, sondern auch für den Gewerbehygieniker von Interesse und gewinnen diese Fragen insbesondere für die soziale Medizin praktische Bedeutung. Bevor ich meine eigenen klinischen Beobachtungen, die sich auf Ätzgeschwüre nach Carbid beziehen, mitteile, wird es angezeigt sein, zur besseren Orientierung in einigen Fragen chemischer oder chemisch-technischer Natur, die Eigenschaften, Herstellung und Verwendung von Calciumcarbid und Acetylen einer kurzen Besprechung zu unterziehen.

Die Literatur über die Eigenschaften, Darstellung von Calciumcarbid, Aufbewahrung desselben, Herstellung von Acetylengas ist bereits eine recht umfangreiche und nenne ich als die bekanntesten, die zum Teil populärwissenschaftlichen Arbeiten von Dommer, Knappich, Liebetanz, Vogel u. a., sowie die Zeitschrift für Calciumcarbid-Fabrikation und Acetylenbeleuchtung. Nach Knappich wurde das Calciumcarbid, der Rohstoff für Acetylengas, bereits 1836 von dem bekannten Chemiker Davy gelegentlich der Herstellung von Kalium entdeckt, als sich die bildenden Nebenprodukte desselben in Wasser zersetzten. Ebenso hat Wöhler ungefähr um dieselbe Zeit Calcium-

[1]) Vorläufige Mitteilung, erstattet in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft (Sitzung vom 11. III. 1920) mit Demonstration mikroskopischer Präparate (Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 16).



carbid durch stärkere Erhitzung von Zink, Holzkohle und Calcium gewonnen. Es war aber erst möglich, aus dieser Entdeckung Nutzen zu ziehen, nachdem es dem französischen Chemiker Moissau sowie dem Amerikaner Wilson gelungen war, im großen und fabrikmäßig im elektrischen Ofen Calciumcarbid herzustellen. Nach Liebetanz' Darstellung ist es als feststehend zu betrachten, daß der deutsche Chemiker Friedrich Wöhler der Entdecker des Calciumcarbids und Acetylens ist, während Berthelot zuerst 1862 eine umfassende Untersuchung dieser beiden Stoffe vornahm.

Calciumcarbid ist ein grau- oder bläulichschwarzer, unverbrennbarer, sich nur im Wasser zersetzender krystallinischer, harter Körper, der sich aus einer Mischung von Ätzkalk und Kohle im elektrischen Ofen bei einer Hitze von ca. 3000° C bildet. Das Calciumcarbid CaC^2 besteht aus 62,5% Calcium und 37,5% Kohlenstoff. Das spezifische Gewicht beträgt 2,262. Calciumcarbid vermag dem schwächsten Lösungsmittel, welches wir kennen, dem Wasser, nicht zu widerstehen. Von chemischen Mitteln, z. B. rauchender Salpetersäure oder Benzol, wird Calciumcarbid, wie Vogel ausführt, fast gar nicht verändert. Man kann es zerkleinern, ähnlich wie Steine, der Bruch des harten, besonders des schwarzen Calciumcarbids ist regenbogenfarbig. Mit einem Hammer kann man es in kleine Stücke und schließlich in Pulver verwandeln. Aber auch in Pulverform ist das Calciumcarbid noch ebenso unverbrennlich, ebenso widerstandsfähig gegen Salpetersäure und so manche andere starke Chemikalien wie vordem. Jod, Brom, Chlor wirken erst bei einer Temperatur von 250—350° auf die Masse ein und bilden dabei Jod- bzw. Brom- und Chlorkalium unter Abscheidung von Kohle (Liebetanz). Es ist unlöslich in allen Reagenzien, in Schwefelkohlenstoff und Petroleum, in Benzol. Wasserstoff und Stickstoff sind bei jeglicher Temperatur, selbst bei 1200° ohne Einfluß auf das Calciumcarbid. Es ist nicht selbstentzündlich; bei der Berührung mit Wasser zersetzt es sich in Calciumoxyd und Acetylen. 1 kg Carbid entwickelt 350 l Acetylen. Wenn Calciumcarbid in einzelnen Stücken der feuchten Luft ausgesetzt ist, zersetzt es sich an der Oberfläche, so daß es von einer schützenden Kalkhülle umgeben wird; in Pulverform tritt dagegen die Zersetzung sehr rasch ein. Es entzieht leicht dem Alkohol das Wasser, ebenso dem flüssigen Ammoniak. Beim Zusammenbringen von Carbid und Wasser entstehen zwei Körper, ein Gas, das Acetylen, und ein fester Körper, gelöschter Kalk (Kalkhydrat). Durch diesen Vorgang wird viel gebundene Wärme frei, d. h. das Gemenge wird sehr heiß. Es muß stets viel mehr Wasser genommen werden, als zur Entwicklung des Acetylens erforderlich wäre, dann wird jede zu starke Erwärmung verhindert. Im Gegensatz zu anderen organischen Verbindungen, wie z. B. Kohle, Koks, Mehl, Getreide usw., die bei Entzündungen in Brand



geraten, läßt sich das Calciumcarbid nicht entzünden. Um letzteres zur Entzündung zu bringen, ist der Hinzutritt von Wasser absolut notwendig.

Je nach dem Betriebssystem wird entweder Block-, Tropf- oder Abstichcarbid erzeugt. Das noch handwarme Carbid wird in allen Fällen in eisernen Behältern (Trommeln) verpackt, diese gegen das Eindringen von Luft und Feuchtigkeit hermetisch verschlossen und in die Lagerräume gebracht. Das geeignetste Material zur Verpackung und Versendung von Calciumcarbid ist verbleites oder gut verzinktes, vorzugsweise aber verbleites Eisenblech. Da nun die Luft je nachdem mehr oder minder Feuchtigkeit birgt, so ist es erklärlich, daß Calciumcarbid auch an der Luft zersetzt wird und Acetylengas bildet.

Beim Zerkleinern des Carbids ist darauf Bedacht zu nehmen, daß die Entwicklung von Staub möglichst vermieden wird. Die damit beschäftigten Arbeiter sind verpflichtet, sich bei dieser Arbeit der zu ihrer Verfügung stehenden Respiratoren und Schutzbrillen zu bedienen. Herz- und lungenkranke Arbeiter haben von ihrem Leiden ihrem Vorgesetzten Anzeige zu erstatten. Aus hygienischen Gründen sollten daher schwächliche Arbeiter und solche, deren Atmungs- und Sehorgane nicht vollständig in Ordnung sind, nicht verwendet werden.

II. Klinische Beobachtung.

Gewerbliche Hautverätzungen mit Carbid wurden von mir im Jahre 1913 zum ersten Male beschrieben und in der Wien. med. Wochenschr. 1913, Nr. 17, mitgeteilt. Pat. E. A., 48 Jahre alt, kam am 25. I. 1913 in Behandlung des Ambulatoriums für Haut- und Geschlechtskranke (Verband der Genossenschaftskrankenkassen Wiens und Niederösterreichs, Prot.-Nr. 127/13). Derselbe ist in einer Fabrik mit Carbid, das zur Erzeugung von Acetylengas dient, beschäftigt. Auf dem Dorsum und der Vola beider Hände, sowie den Fingern, fanden sich zahlreiche, ungefähr linsengroße, tiefgreifende, wie mit einem Locheisen ausgeschlagene Geschwüre mit unebener Basis und speckigem Belag. Die Geschwüre selbst waren von einem zarten, rosaroten Hof umsäumt. Die Haut beider Hände war verdickt, trocken, spröde, mit zahlreichen Rhagaden bedeckt und zeigte die Zeichen einer abgelaufenen Dermatitis. Zur Behandlung der Ätzgeschwüre wurde Perubalsam mit gutem Erfolge verwendet. Pat. wurde am 29. I. 1913 geheilt entlassen. Die Ätzgeschwüre durch Carbid haben das gleiche Aussehen und dieselbe Pathogenese wie Geschwüre nach Ätzung mit Kalk.

Zusammenfassend können wir sagen, daß nach gewerblicher Beschäftigung mit Carbid zweierlei Arten von Schädigungen der Haut, welche denen durch Ätzkalk hervorgerufenen in Analogie zu setzen sind, auftreten: Erstens Dermatitis und zweitens Verätzungen in Form von circumscripten Geschwüren (Nekrosen). Die Dermatitis ist hauptsächlich auf die Manipulation mit dem trockenen, harten Calciumcarbid zurückzuführen. Kommt bei der Manipulation mit Carbid auf die Hände Wasser, so entsteht unter Wärmebildung Acetylengas und



Löschkalk, welcher auf der Haut die Ursache für die Entstehung von Ätzgeschwüren abgibt.

Die in den Betrieben mit Carbid beschäftigten Arbeiter bekommen zum Schutze gegen Verätzungen Lederhandschuhe. Diese werden jedoch nach kurzem Gebrauche trocken und brüchig, das Carbid gelangt dann leicht durch das rissige Handschuhleder auf die Haut. Die Behandlung solcher Ätzgeschwüre dauert in der Regel 14 Tage bis 3 Wochen, manchmal auch länger.

III. Experimentelle Untersuchungen.

Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Calciumcarbid auf die tierische (innere Ohrfläche von Kaninchen).

1. Einreibungsversuch von trockenem, pulverförmigem Carbid auf die innere Ohrfläche von Kaninchen. Histologische Untersuchung.

2. Gleichzeitige Einwirkung von Wasser und Calciumcarbid auf die innere Ohrfläche von Kaninchen. Histologische Untersuchung.

3. Zusammenfassung der Versuchsresulate.

Nach der klinischen Beobachtung war der Gedanke naheliegend, mit dem Carbid unter möglichster Einhaltung des Entstehungsmodus die im zweiten Teil dieser Arbeit beschriebenen gewerblichen Hauterkrankungen experimentell zu prüfen.

1. Einreibungsversuch von trockenem, pulverisiertem Calciumcarbid auf die innere Ohrfläche von Kaninchen.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermaßen: Das in Stücken im Handel erhältliche Carbid wird in einer trockenen, sterilen Glasschale mit einem sterilen Pistill möglichst fein zerrieben. Beim Verreiben entwickelt sich deutlicher Geruch von Acetylengas. Dieses fein verriebene, nach Acetylengas riechende Pulver wurde mit dem Pistill auf die innere Ohrfläche eines Kaninchens in der Dauer von 5 Minuten unter möglichst leichtem Druck eingerieben. Nach 8 Tagen wurde die eingeriebene Stelle der histologischen Untersuchung zugeführt. Die excidierten Hautstücke wurden in Alkohol fixiert und in steigendem Alkohol gehärtet. Die Einbettung erfolgte in Paraffin. Als Färbemethoden kamen folgende in Anwendung: Hämalaun-Eosin, van Gieson, polychromes Methylenblau, Methylgrün-Pyronin, Gramsche Färbung, Pranters Färbung auf elastische Fasern.

1. Versuch.

17. XI. 1919. Die rechte Ohrinnenfläche eines jungen weißen Kaninchens wird mit pulverisiertem Carbid 5 Minuten lang eingerieben. Eine Einreibung.

18. XI. 1919. An der Stelle der Einreibung hat sich eine ausgedehnte Dermatitis entwickelt, in der Umgebung derselben geringe entzündliche Erscheinungen.

20. XI. 1919. Dermatitis unverändert.

22. XI. 1919. Außer der Dermatitis machen einige Stellen den Eindruck einer Nekrose.

24. XI. 1919. Excision eines Stückchens der Dermatitis und Fixierung in Alkohol.



Die Einreibungen wurden nur einmal in der Dauer von 5 Minuten vorgenommen. Makroskopisch sieht man auf der rechten Ohrinnenfläche außer einer Dermatitis eine in Nekrose befindliche Hautstelle. Die histologische Untersuchung wurde 7 Tage nach der Einreibung vorgenommen.

Entsprechend der mit pulverisiertem Carbid an der Ohrinnenfläche eingeriebenen Partie sieht man schon makroskopisch das Gewebe gelblichbraun verfärbt, lederartig verdickt.

Die wesentlichsten Merkmale der histologischen Untersuchung bestehen in folgenden Punkten: An der Oberfläche sieht man einen Substanzverlust, welcher die ganze Epidermis und einen Teil des Papillarkörpers betrifft und sich so weit ausdehnt, als das Carbid eingerieben wurde. Der Substanzverlust ist seicht und zeigt an seiner Oberfläche nekrotische Gewebsreste sowie Carbidpartikelchen. Die darunter gelegenen Bindegewebsbündel haben den Farbstoff gar nicht angenommen, jedoch fehlen die elastischen Fasern, ebenso auch die Kernfärbung. Dann folgt eine Zone, in welcher die Bindegewebsbündel und ihre Kerne schlecht oder gar nicht gefärbt sind, die elastischen Fasern sind gleichfalls schlecht gefärbt, einzelne kurze Fasern sind vollständig erhalten.

Diese nekrotische Zone wird zu beiden Seiten gegen das nicht veränderte normale Gewebe begrenzt von einer entzündlichen Reaktionszone, welche aus gewucherten Bindegewebszellen, Lymphocyten und spärlichen Mastzellen besteht. Nach unten gegen das Perichondrium zu wird die nekrotische Partie gleichfalls durch eine entzündliche Reaktionszone begrenzt, welche durch eine stärkere Proliferation der Bindegewebskerne ausgezeichnet ist; diese liegen dicht beieinander und sind förmlich zusammengesintert. Die Kerne der Bindegewebszellen zeigen Karyorrhexis und sind pyknotisch. Die Bindegewebsfasern sind gequollen, im Bindegewebe zerstreut oder zu kleinen Häufchen angeordnet, finden sich Carbidpartikelchen, die Blut- und Lymphgefäße sind erweitert. Die elastischen Fasern fehlen in den oberen, nicht gefärbten nekrotischen Partien vollständig, nur an einzelnen Stellen sind Reste von solchen erhalten. Durch Diffundierung des alkalisch reagierenden Löschkalks wird außer der Ohrinnenfläche auch der Ohrknorpel selbst nekrotisch. Auf der Ohraußenfläche, auf welcher nicht eingerieben wurde, sind nur die Erscheinungen der Entzündung und Ödem zu sehen, und zwar ein ausgedehntes, entzündliches Infiltrat, welches auf der dem Knorpel zugekehrten Seite stärker ausgeprägt ist als in den äußeren Schichten derselben. Zwischen den auseinandergedrängten Bindegewebsbündeln findet sich eine spindelig ausgezogene, parallel zueinander verlaufende, homogen gelbgefärbte Masse, welche bei allen Übersichts- und Zellfärbungen ihre Farbe behält. Diese gelbgefärbte Masse liegt auch in den Saftspalten und in den Lymphgefäßen; aber auch einige Bindegewebsbündel selbst sind gelb gefärbt.

Um feststellen zu können, welcher Natur dieselbe ist, wurden folgende Versuche gemacht. An ungefärbten entparaffinierten, sowie Gefrierschnitten erscheint diese homogene, spindelig ausgezogene Masse ebenso gelb wie bei den verschiedenen Färbungen. Nur bei Färbung mit einer gesättigten, alkoholischen Sudan III-Lösung färben sich einige von den zwischen dem Bindegewebsbündel oder in Lymphspalten befindlichen gelben Massen rot, ebenso wie die Knorpelzellen. Daraus geht hervor, daß diese Masse zwischen den Bindegewebsbündeln zum Teil fetthaltig ist.

Versuch vom 11. II. 1920. Gibt man in eine Eprouvette Kaninchenserum, setzt dazu ein Stückchen Carbid, so löst sich dieses unter Wärme- und Gasentwicklung auf, es entwickelt sich unter reichlicher Schaumbildung Acetylen. Am Boden der Eprouvette sammelt sich eine schmutzig grauweiße Masse (Löschkalk), welche an einzelnen Stellen eine gelbliche Farbe zeigt. Der Wattepfropf



selbst wird durch den weißen Schaum gelb gefärbt. Untersucht man etwas von der grauweißen Masse unter dem Mikroskop, so zeigen einzelne amorphe Partikelchen eine graugelbliche bis gelbliche Farbe.

Gibt man auf einen Objektträger ein ganz kleines Stückchen Carbid, setzt einige Tropfen Wasser dazu und schließt es mit einem Deckelglas, so entwickelt sich unter Wärmebildung deutlicher Acetylengeruch; außerdem bleiben zahlreiche, grau bis schmutzig-grauweiße Krümmel (Löschkalk) übrig.

Versuch vom 18. III. 1920. Gibt man in eine Eprouvette pulverisiertes Carbid und läßt auf dieses Kaninchenblut direkt aus der Ohrvene fließen, so kommt es gleichfalls unter Wärmeentwicklung zur Gasbildung, außerdem bleibt Löschkalk zurück. Das hellrote Blut nimmt bald eine dunkelrotschwarze Farbe an, es wird desoxydiert. Herr Prof. Dr. Ernst Freund hatte die besondere Liebenswürdigkeit, das durch Carbid veränderte Blut spektroskopisch zu untersuchen und stellte fest, daß es sich um reduziertes Hämoglobin handle. In dünnen Schichten an der Wand der Eprouvette erscheint das durch Carbid veränderte Blut grünlich bis braunschwarz. Untersucht man einen Tropfen dieses veränderten Blutes mikroskopisch, so sieht man in einer homogenen, grünlichgelben Masse die ausgelaugten roten Blutkörperchen schwimmen, die Geldrollenbildung ist nur spärlich ausgeprägt.

Aus diesen Versuchen folgt mit größter Wahrscheinlichkeit, daß diese homogene, gelbliche, zwischen den Bindegewebsbündeln in den Lymphspalten befindliche Masse das durch Carbid veränderte Blut darstellt. Die Gelbfärbung einiger Bindegewebsbündel erfolgt wahrscheinlich in der Weise, daß dieselben zunächst hyalin degenerieren und sekundär sich mit der gelben Masse, dem reduzierten Hämoglobin, imbibieren.

Die wichtigsten Veränderungen bestehen demnach in einer Nekrose der Ohrinnenfläche und des Ohrknorpels, die Ohraußenfläche dagegen zeigt nur entzündliche Erscheinungen und Ödem. Seitlich und unterhalb des durch Nekrose entstandenen Substanzverlustes entwickelt sich eine entzündliche Reaktionszone, welche infolge der direkten Carbidwirkung bereits regressive Veränderungen, gekennzeichnet durch Kernpyknose, zeigt. Zwischen den Bindegewebebündeln, den Lymphspalten und Lymphgefäßen lagert sich eine homogene, gelbgefärbte Masse, welche bei allen Färbungen den gleichen Farbenton aufweist, nur bei Färbung mit gesättigter alkoholischer Sudan III-Lösung an einzelnen Stellen eine rote Färbung gibt und sich durch Einwirkung des Carbids auf das Blut bzw. das Hämoglobin erklären läßt. Aber auch einige Bindegewebsbündel sind gelb gefärbt, sie fallen der Nekrose anheim und imbibieren sich sekundär mit dem reduzierten Hämoglobin.

Diese Veränderungen lassen sich am ungezwungensten in der Weise erklären, daß sich das Carbid unter dem Einflusse der Stall- oder Luftfeuchtigkeit nur langsam zersetzt. Der alkalisch reagierende Löschkalk diffundiert wie eine Lauge durch das Gewebe und erzeugt die Nekrose der Ohrinnenfläche und des Ohrknorpels, während die Ohraußenfläche die Zeichen der Entzündung und Ödem erkennen läßt. Die entzündlichen Erscheinungen der Ohraußenfläche sind auf der dem Knorpel zugekehrten Seite stärker ausgeprägt als in den äußeren Schichten derselben, weil ja die Diffundierung durch den Ohrknorpel erfolgt. Gleichzeitig wird das Hämoglobin durch das Carbid reduziert. Mit diesem reduzierten Hämoglobin werden einige von den hyalin degenerierten Bindegewebsbündeln imbibiert und erscheinen ebenso wie die Gewebsflüssigkeit zwischen denselben in den Lymphspalten und Lymphgefäßen gelb gefärbt.

Aus diesem Versuche ergibt sich, daß schon bei kurzdauernder Einreibung mit trockenem, pulverisiertem Carbid auf die Ohrinnenfläche



eines Kaninchens unter dem Einfluß der Luft- und Stallfeuchtigkeit eine unter dem Bilde einer Dermatitis einhergehende Nekrose aufgetreten war. Es ist anzunehmen, daß die Nekrose fast ausschließlich auf die chemische Einwirkung des durch die Luft- oder Stallfeuchtigkeit zersetzten Carbids, welches wie eine Lauge durch das Gewebe diffundiert, zum kleinsten Teil aber auch auf die mechanische Einwirkung der kleinsten Carbidpartikelchen zu beziehen ist.

2. Versuch.

Gleichzeitige Einwirkung von Wasser und einem kleinen Stückchen Carbid auf die innere Ohrfläche eines Kaninchens.

17. XI. 1919. Auf die linke innere Ohrfläche eines jungen weißen Kaninchens wird etwas Wasser getropft und darauf ein Stückchen Carbid mit der Pinzette gehalten. Unter starker Wärme- und Gasentwicklung löst sich dieses Carbidstückchen auf, und es resultiert eine schmutziggraue, kalkähnliche, etwas schmierige Masse.

18. XI. 1919. Entsprechend der Versuchsstelle ausgedehnte Dermatitis.

20. XI. 1919. Die linke Ohrinnenfläche ist in eine gelbbraune, pergamentartig sich anfühlende Masse verwandelt, sie sieht wie mumifiziert aus.

22. XI. 1919. Die linke Ohrinnenfläche zeigt entsprechend der Carbidwirkung in ebenso großer Ausdehnung die Haut gelbbraun verfärbt, hart, spröde, lederartig.

24. XI. 1919. Excision eines Stückchens der nekrotischen Partie mit angrenzender, anscheinend nicht veränderter Haut. Fixierung in Alkohol.

Die Einwirkung von Wasser und Carbid dauerte 5 Minuten. Makroskopisch sieht man auf der linken Ohrinnenfläche die Haut lederartig verdickt, gleichsam mumifiziert. Die histologische Untersuchung wurde 7 Tage nach der Wasser-Carbideinwirkung vorgenommen und ergab folgenden Befund:

Entsprechend dem makroskopisch sichtbaren lederartigen Aussehen findet sich mikroskopisch ein bis tief in das Corium reichender, muldenartiger Substanzverlust. Auf der Oberfläche desselben sieht man zwischen nekrotischen Gewebsmassen Kalkpartikelchen. In der Zone unterhalb des Substanzverlustes ist das Gewebe nicht gefärbt, die Bindegewebsfasern sind gequollen, kernarm. Sie nehmen die Farbe fast gar nicht auf. Die vorhandenen Bindegewebskerne sind pyknotisch, zeigen die Zeichen der Karyorrhexis. In dieser Schichte fehlen die elastischen Fasern bis auf einzelne Reste. In der darunter liegenden Schichte sind die Bindegewebsbündel besser gefärbt, ihre Kerne deutlicher zu sehen. Die Bindegewebsfasern sind auseinandergedrängt, in den spaltförmigen Zwischenräumen derselben findet sich ein Ödem mit einem Zellinfiltrat, das aus Lymphocyten und polynucleären Leukocyten, die gleichfalls zerfallen, besteht. Die nekrotische Zone mit der darunter befindlichen Schicht grenzt sich gegen die normal gefärbte Umgebung durch ein Zellinfiltrat deutlich ab. In einzelnen Präparaten fehlen die entzündlichen Erscheinungen fast vollständig, in anderen sind dieselben wohl vorhanden, aber schwach ausgebildet. Das entzündliche Infiltrat setzt sich außer aus vereinzelten Lymphocyten und polynucleären Leukocyten auch noch aus Plasmazellen und Mastzellen, sowie gewucherten Bindegewebszellen, Pigmentkörnchen und pigmentführenden Zellen zusammen. Unter den Bindegewebszellen finden sich solche, die sich mit Hämatoxylin sehr intensiv fast schwarz färben, und solche, die schwach lichtblau gefärbt erscheinen. In einem mit Pyronin-Methylgrün gefärbten Präparate sieht man unterhalb der schlecht gefärbten, fast farblosen Zone von Bindegewebszellen eine bis an den Ohrknorpel reichende Zone von in Zerfall begriffenen

pyknotischen Bindegewebskernen mit vereinzelten auch schlecht gefärbten Mastzellen und im Gewebe zerstreutliegenden Pigmentzellen. An den Randpartien ist dieses Zellinfiltrat verhältnismäßig dichter als unterhalb der nicht gefärbten nekrotischen Zone. Die elastischen Fasern der Randpartien sind gut gefärbt, die Blut- und Lymphgefäße erweitert, von einem spärlichen Zellinfiltrat umgeben. In einem Präparate sieht man in den Lymphgefäßen wie beim Versuch 1 gleichfalls eine homogene, gelbliche Masse. In den Präparaten, in denen das entzündliche Infiltrat fehlt, besteht ein reichlicher Zerfall der Bindegewebskerne, welche pyknotisch sind. Ein ungefärbter Schnitt wurde durch 24 Stunden im Wasser ausgelaugt, um jede Spur von alkalisch reagierendem Carbid zu entfernen, und dann mit einer starken sauren Orceinlösung nach Pranter durch 24 Stunden gefärbt. Die elastischen Fasern fehlen in der nekrotischen Zone fast vollständig oder sind nur in kleinen Krümmeln vorhanden. Der Ohrknorpel macht den Eindruck, als ob er in Schrumpfung begriffen wäre, er hat die Farbe schlecht angenommen und färbt sich nur schwach violett. Das Perichondrium ist gleichfalls entzündlich infiltriert. Der Ohrknorpel zeigt die elastischen Fasern teilweise schlecht gefärbt, teilweise rarifiziert und in Krümmeln zerfallen. Manche Knorpelkapseln machen den Eindruck, als ob sie mit einer schaumigen Masse gefüllt wären. Während der normale Ohrknorpel zart gefärbt erscheint, ist der nekrotische Ohrknorpel geschrumpft und färbt sich mit Hämalaun-Eosin dunkelblau, seine Struktur ist verschwommen. Bei Elasticafärbung nach Pranter wird der nekrotische Ohrknorpel durch Orcein dunkelblauschwarz gefärbt und zeigt nicht mehr die normale Zeichnung.

Die Ohraußenfläche zeigt gleichfalls schlecht gefärbte Bindegewebsfasern mit undeutlich gefärbten Kernen. In einzelnen Präparaten treten außer erweiterten Blut- und Lymphgefäßen auch geringe entzündliche Erscheinungen auf. Die polynucleären Leukocyten in Zerfall begriffen. Die Nekrose kommt dadurch zustande, daß der aus dem durch Wasser zersetzten Carbid entstandene, alkalisch reagierende Löschkalk durch das ganze Gewebe die Ohrinnenfläche, den Ohrknorpel und die Ohraußenfläche diffundiert und durch die Laugenwirkung eine Nekrose aller dieser Schichten erzeugt. Außerdem bestehen auch geringe entzündliche Erscheinungen, infolge der Nekrose sind aber die polynucleären Leukocyten in Zerfall begriffen.

Wäre der Versuch nicht nach 7 Tagen unterbrochen worden, so wäre es wahrscheinlich auf Basis der eingetretenen Nekrose zur Perforation des Ohres gekommen.

Aus diesem zweiten Versuch ergibt sich, daß schon bei kurzdauernder Einwirkung (5 Minuten) von Wasser und Carbid auf die Ohrinnenfläche des Kaninchens ein klinisch sichtbarer Substanzverlust aufgetreten war. Histologisch betraf die Nekrose die mit Carbid und Wasser applizierte Stelle der Ohrinnen- und -außenfläche und den Ohrknorpel. Die Nekrose ist gleichfalls wie im ersten Versuch durch ein entzündliches Infiltrat von der normalen Umgebung abgegrenzt.

Aus diesen beiden Versuchen folgt, daß sowohl bei Einwirkung von trockenem, pulverisiertem Carbid als auch bei gleichzeitiger Einwirkung von Wasser und Carbid Nekrose auftritt. Im ersteren Falle wäre das Auftreten der Nekrose durch das Hinzutreten der Stall- oder Luftfeuchtigkeit zu

erklären; im zweiten Falle ist die Nekrose entsprechend der Größe des verwendeten Carbidstückchens und der Dauer der Einwirkung verschieden groß und verschieden tief.

IV. Prophylaktische Maßnahmen.

Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen stimmen mit der klinischen Beobachtung vollständig überein, und aus diesen ergeben sich einige wichtige Anhaltspunkte für prophylaktische Maßnahmen bei der Manipulation mit Carbid. Wenngleich ich nur über einen Fall von Ätzgeschwüren durch Carbid verfüge und nicht von einer Gewebsdermatose sui generis sprechen kann, so wollte ich neuerdings die Aufmerksamkeit der Gewerbebehörden auf die jetzt so häufige Verwendung des Carbids und die dadurch bedingten Schädigungen der Haut, sowie auf prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung derselben lenken. Die Ätzgeschwüre nach Carbid sind denen durch Ätzkalk hervorgerufenen in Analogie zu setzen. Bei durch längere Zeit fortgesetzter Manipulation mit trocknem Carbid ist die Möglichkeit zur Entstehung einer Dermatitis gegeben. Schon die mechanische Irritation allein genügt, um die Haut der Hände trocken, spröde und rissig zu machen. Trockenes Carbid entfaltet, auf die trockene Haut gebracht, bei kurzer Einwirkung chemisch keine Wirkungen, zwischen den Fingern zerrieben zerbröckelt es und vergast ein wenig, erkennbar an dem deutlichen Geruch von Acetylengas. Es kommt also bei der Manipulation mit trockenem Carbid auf der trockenen Hand lediglich die mechanische Komponente in Betracht, welche die Haut der Hände bei länger dauernder Beschäftigung trocken, spröde, rissig und etwas dunkel gefärbt macht. Schon bei erhöhter Handfeuchtigkeit, bei Luftfeuchtigkeit, aber ganz besonders bei Hinzutreten von Wasser entwickelt sich aus dem Carbid unter Wärme- und Gasbildung je nach der Größe des Carbids und nach der Dauer der Einwirkung ein mehr oder weniger tiefgreifendes Ätzgeschwür.

Die in den Betrieben mit Carbid beschäftigten Arbeiter bekommen zum Schutze gegen Verätzungen Lederhandschuhe. Diese werden jedoch nach kurzem Gebrauche trocken und brüchig, das Carbid gelangt dann leicht durch das rissige Handschuhleder auf die Haut. Gegenwärtig finden in den Acetylengaswerken sowie in den Carbidfabriken Handschuhe aus Segelleinwand Verwendung. Beim Arbeiten im Nassen werden Leder-, Gummi-, auch Segelleinwandhandschuhe vor dem Durchlöchern durch die ätzende Wirkung des Carbids nicht verschont. Da auch letztere durch die Ätzwirkung schadhaft werden könnten, so würde sich vor dem Anziehen der Segelleinwandhandschuhe Einfetten der Hände mit reinem amerikanischen Vaselin, welches wasserfrei ist und fast gar kein Wasser aufnimmt, und nachheriges Einstauben mit Talcum venetum empfehlen. Für die Bedienung von Carbidlampen



wie überhaupt für die Manipulation mit Carbid wäre es dringend notwendig, daß die Gewerbebehörden prophylaktischen Maßnahmen in erhöhtem Maße ihre Aufmerksamkeit zuwenden und nach genauen Erhebungen über die beste Art des Schutzes jeder Verrichtung genau angepaßte Schutzmaßregeln anordnen.

Auch bei ausschließlicher Manipulation mit trocknem Carbid wäre, wie die experimentellen Untersuchungen ergeben, die Feuchtigkeit der Handteller sowie die Luftfeuchtigkeit in Betracht zu ziehen, und daher sind sowohl für die Beschäftigung mit dem trocknen Carbid als auch bei Arbeiten im Nassen entsprechende Vorsichtsmaßregeln zu treffen. Bei Nichteinhaltung der gewerblichen Vorschriften trifft dann für die Entstehung von Ätzgeschwüren nur denjenigen die Schuld, der die Verordnung nicht befolgt hat.

Literatur.

Dommer, F., Calciumcarbid und Acetylen. Ihre Eigenschaften, Herstellung und Verwendung. Verlag von R. Oldenbourg. München u. Leipzig. 1898. — Knappich, Jakob, Die Herstellung, Aufbewahrung und Verwendung von Acetylengas und Lagerung von Carbid. Verlag von Carl Marhold. Halle a. S. 1902. — Liebetanz, Fr., Calciumcarbid und Acetylen. Ihr Wesen, ihre Darstellung und Anwendung für die Bedürfnisse der Praxis dargestellt. Mit 177 Abb. und 2 Tafeln. Verlag von Oskar Leiner. Leipzig. 1898. — Sachs, Otto, Über Ätzgeschwüre nach Carbid. Wien. med. Wochenschr. 1913, Nr. 17. — Ders., Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Carbid auf die menschliche und tierische Haut. Vorläufige Mitteilung. Wien. dermatol. Ges., 11. März 1920. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 16. — Samuel, S., Erstarrung und Entzündung. Virchows Archiv **43**, S. 552. 1868. — Ders., IV. Über Entzündung und Brand. Virchows Archiv. **52**, S. 41. 1870. — Vogel, J. H., Berlin, Das Acetylen. Wesen und Bedeutung desselben als Beleuchtungsmittel. Verlag von Carl Marhold. Halle a. S. 1900.



(Aus der Univ.-Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Königsberg [Prof. Scholtz].)

Über den Einfluß der Jodkalibehandlung auf die WaR.

Von
Dr. med. **Sahm**,
Assistent der Klinik.

Während über die Einwirkung des Hg und Salvarsans auf die WaR. sehr viel gearbeitet und veröffentlicht worden ist und man den Wert dieser beiden Heilmittel größtenteils danach beurteilt, ist über die Wirkung des Jodkali auf die Seroreaktion der Syphilis noch äußerst wenig mitgeteilt worden. Das Jodkali wurde seit der Einführung des Salvarsans immer mehr vernachlässigt, und die allgemeine Tendenz geht entschieden dahin, das alte Heilmittel als nur symptomatisch wirkend und meist entbehrlich zu betrachten. Gewiß steht für Frühsyphilis der Haut und Schleimhäute das Jodkali als Specificum im Hintergrunde, aber bei tertiären Erscheinungen entfaltet es eine außerordentlich gute Wirkung, übertrifft hier bezüglich der Schnelligkeit der Heilwirkung entschieden das Hg und steht dem Salvarsan in dieser Beziehung nur wenig nach. Ebenso ist die Dauerwirkung des Jodkali bei tertiärer Lues insofern eine durchaus befriedigende, als klinische Rezidive durchaus nicht häufig auftreten, wie das bisweilen ohne erwiesene Grundlagen vielfach behauptet worden ist. Wesentlich das Versagen des Jodkali gegenüber den sekundären Erscheinungen und die fehlende spirillocide Wirkung, die aber auch beim Hg nicht nachweisbar ist, haben das Mittel in den Ruf als nur symptomatisch wirkend gebracht; es soll nur auf das tertiäre Granulom resorbierend wirken, den syphilitischen Prozeß als solchen aber nicht beeinflussen. Daher nahm man an, daß das Jodkali nicht auf die WaR. wirkt, und man gab sich nicht die Mühe, ergiebige Versuche damit anzustellen.

So behauptet Mühsam, nie eine positive Reaktion unter der Wirkung des Jodkali negativ werden gesehen zu haben und schließt daraus an einem Vergleich der Wirkung des Jodkali zur Wirkung des Hg: „Das Hg wirkt direkt auf den Syphiliserreger, das Jodkali beeinflußt nicht die Syphiliserreger, wohl aber die Reaktionserscheinungen, welche der Körper selbst liefert."



Auch Karowski, der bei einem Tertiärluetiker 11 Wochen lang Jodkali gab und die Reaktion wieder positiv fand, schloß daraus, daß bei Jodkalibehandlung die WaR. positiv bestehen bleibt.

Citron erwähnt einen Fall, in welchem aus der Untersuchung des blutigen Lumbalpunktates sich stark positive Reaktion ergab und nach kurzer Jodkalibehandlung das Blut negativ wurde. Er meint jedoch, daß dieser Fall kein Beweis für die Wirkung des Jodkali sei, weil vor der Behandlung nur die Lumbalflüssigkeit und nach derselben nur das Blut untersucht sind. Sonst hat er in keinem Falle die Jodkaliwirkung beobachtet.

Fischer behandelte 2 Fälle von Tertiärlues mit Jodkali. Ein Fall blieb positiv nach Abklingen der klinischen Erscheinungen, der andere Fall zeigte eine leichte Abschwächung der Reaktion.

Blumenthal beobachtete 2 Fälle. Beide wurden nach Darreichung von 90 resp. 40 g Jodkali seronegativ.

Lesser untersuchte 5 Fälle von Tertiärlues und stellte fest, daß in 2 Fällen das Jodkali die positive Reaktion zum Verschwinden brachte, während es in 2 Fällen keine Veränderung hervorrief. Im 5. Falle ist es nicht erwiesen, ob die Herabsetzung der Reaktion auf die Nachwirkung der vorausgegangenen Hg-Kur oder die Jodkaliwirkung zu setzen sei.

Höhne hat den Einfluß des Jodkali in 6 Fällen untersucht und beobachtet, daß nach Darreichung von 180 g Jodkali in 2 Fällen die positive Reaktion geschwunden war.

Engwer gab Jodnatrium intravenös und beobachtete, daß von 3 Fällen 2 seronegativ wurden.

Etwas ausführlicher berichtet Bizzozero über die Wirkung des Jodkali. Er untersuchte 17 Fälle von Lues III mit positiver WaR. Davon wurden nach Darreichung von Jodkali 4 Fälle negativ. Er schließt daraus, daß Jodkali ein wertvolles Heilmittel zur Behandlung tertiärer Luesfälle darstellt und wohl imstande ist, die positive WaR. negativ zu gestalten.

So mußte es im Hinblick auf die Spärlichkeit und Unsicherheit der bisherigen Beobachtungen interessant sein, in einer größeren Reihe von Fällen festzustellen, welchen Einfluß das Jodkali auf die WaR., besonders im Spätstadium der Syphilis habe. Auf Anregung von Herrn Professor Scholtz habe ich eine größere Anzahl tertiärer und latenter Luesfälle hierauf geprüft und größtenteils gerade solche Fälle herangezogen, bei denen einige Monate vorher durch eine energische Salvarsan-Hg-Kur eine negative WaR. nicht zu erzielen war. Ich habe dabei das Krankenmaterial aus der Poliklinik, teils auch Fälle aus der Privatpraxis von Herrn Professor Scholtz, die mir gütigst überlassen wurden, heranziehen können.



Die Dosierung war 3.0 Jodkali pro die, im ganzen 60—180 g, meist 120 g per os.

Falls bei 120 g die WaR. nicht negativ wurde oder eine Abschwächung zeigte, wurde die Kur abgebrochen; ebenso falls die WaR. vor 120 negativ wurde. Im ganzen wurden 63 Fälle mit positiver WaR. beobachtet. Darunter

22 Fälle von tertiärer Lues mit klinischen Erscheinungen,
18 „ von spät latenter Lues, d. h. mindestens 5 Jahre nach der Infektion und darüber,
15 „ von früh latenter Lues, d. h. weniger als 5 Jahre nach der Infektion bis herab zu 2 Jahren,
8 „ von latenter Lues unbekannter Infektion.

Von diesen 63 Fällen trat bei 27 Fällen durch die Jodkalibehandlung eine negative WaR. ein.

Vier weitere Patienten blieben leider nach Abklingen der Erscheinungen oder Beschwerden aus der Behandlung fort, obwohl zu erwarten war, daß auch in diesen Fällen eine negative WaR. eingetreten wäre, da sie in einem Falle von + + + auf +, in den 3 anderen Fällen von + ++ auf + (+) zurückgegangen war. 32 blieben positiv. 17 Fälle konnten nachuntersucht werden, wovon nur 5 Fälle rezidivierten, so daß 22 Fälle auch bei späterer Nachuntersuchung eine negative WaR. behielten.

Besonders günstig schien Jodkali auf die Fälle von Lues III mit klinischen Erscheinungen zu wirken. Hier wurden von 22 Fällen 11 seronegativ mit völliger Abheilung der klinischen Erscheinungen, während von

18 Fällen von Lues latens im Spätstadium nur 7,
15 „ von Lues latens im Frühstadium nur 6,
8 „ von Lues latens unbekannter Infektion nur 3 Fälle eine negative WaR. zeigten.

Ich stelle die Ergebnisse in folgenden Tabellen dar.

Lues III.

Laufende Nr.	Alter der Lues	Befund bei Beginn der Behandlung	Menge des gegebenen Jodkali	WaR. am Schlusse der Behandlung	Nachuntersuchung: Wie lange nach d. Kur	Nachuntersuchung: WaR.	Bemerkungen
1. Privat	unbekannt	Tub. serp., Lues III, WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	negativ			
2. Pr.	4 Jahre	Tub. serp., Lues III, WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	negativ	4 Monate	negativ	
3. Pr.	unbekannt	Lues III, Gumma, WaR. ++(+)	140 g	negativ	3 Monate	negativ	



Lues III (Fortsetzung).

Laufende Nr.	Alter der Lues	Befund bei Beginn der Behandlung	Menge des gegebenen Jodkali	WaR. am Schlusse der Behandlung	Nachuntersuchung		Bemerkungen
					Wie lange nach d. Kur	WaR.	
4. Privat	unbekannt	Tub. serp., Lues III, WaR. ++(+)	90 g	negativ	3 Monate	negativ	
5. Pr.	20 Jahre	Lues III, Gumma, WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	160 g	negativ	3 Monate	negativ	
6. Pr.	unbekannt	Tub. serp., Lues III, WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	100 g	negativ	6 Monate	negativ	
7. Kasse	unbekannt	Tub. serp., Lues III, WaR. +++	150 g	negativ	3 Monate	negativ	
8. Kasse	unbekannt	Tub. serp., Lues III, WaR. +++	90 g	negativ			
9. Kasse	unbekannt	Lues III, Gumma, WaR. +++	120 g	negativ			
10. Pr.	13 Jahre	Tub. serp., Lues III, WaR. +++ trotz Hg	100 g	+			Fortgeblieben
11. Kasse	13 Jahre	Tub. serp., Lues III, WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g 90 g	++(+) −(+)	2 Monate	++(+)	Fortgeblieben
12. Kasse	unbekannt	Tub. serp., Lues III, WaR. +++	120 g	negativ	12 Monate	+++	
13. Kasse	12 Jahre	Tub. serp., Lues III, WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	60 g	negativ	1 Monat	+++	
14. Kasse	unbekannt	Tub. serp., Lues III, WaR. +++	120 g	+++			
15. Kasse	unbekannt	Tub. serp., Lues III, WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+++			
16. Kasse	unbekannt	Tub. serp., Lues III, WaR. +++	130 g	+++			
17. Kasse	13 Jahre	Lues III, Gumma, WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+++			
18. Kasse	7 Jahre	Tub. serp., Lues III, WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+++			



Lues III (Fortsetzung).

Laufende Nr.	Alter der Lues	Befund bei Beginn der Behandlung	Menge des gegebenen Jodkali	WaR. am Schlusse der Behandlung	Nachuntersuchung: Wie lange nach d. Kur	Nachuntersuchung: WaR.	Bemerkungen
19. Kasse	unbekannt	Tub., serp., Lues III, WaR. ++	120 g	+++			
20. Kasse	unbekannt	Tub., serp., Lues III, WaR. +++	120 g	+++			
21. Kasse	unbekannt	Lues III, Gumma, WaR. +++	120 g	+++			
22. Kasse	unbekannt	Lues III, Gumma, WaR. +++	120 g	+++			

Lues latens Spätstadium.

Laufende Nr.	Alter der Lues	Befund bei Beginn der Behandlung	Menge des gegebenen Jodkali	WaR. am Schlusse der Behandlung	Nachuntersuchung: Wie lange nach d. Kur	Nachuntersuchung: WaR.	Bemerkungen
23. Privat	7 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	90 g	negativ	3 Monate	negativ	
24. Kasse	6 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	100 g	negativ			
25. Kasse	17 Jahre	WaR. ++(+) trotz Salvarsan und Hg	80 g + 500 Tabletten Jodfortan	negativ			
26. Kasse	5 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g 120 g	++(+) negativ	1 Monat	++(+)	
27. Kasse	9 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	60 g	negativ	4 Monate	+++	
28. Kasse	7 Jahre	WaR. ++(+) trotz Salvarsan und Hg	160 g	negativ	12 Monate	++(+)	
29. Privat	12 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	100 g 100 g	negativ ++(+)	3 Monate	+++	
30. Kasse	8 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	60 g	+(+)			Fortgeblieben
31. Kasse	14 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+(+)			Fortgeblieben
32. Privat	9 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	140 g	+++			
33. Privat	24 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	130 g	+++			
34. Privat	5 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+++			
35. Kasse	10 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	160 g	+++			
36. Kasse	6 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	140 g	+++			

Lues latens Spätstadium (Fortsetzung).

Laufende Nr.	Alter der Lues	Befund bei Beginn der Behandlung	Menge des gegebenen Jodkali	WaR. am Schlusse der Behandlung	Nachuntersuchung: Wie lange nach d. Kur	Nachuntersuchung: WaR.	Bemerkungen
37. Kasse	7 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	160 g	+++			
38. Kasse	9 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+++			
39. Kasse	5 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	150 g	+++			
40. Kasse	20 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g 60 g	++(+)	3 Monate	+++	

Lues latens Frühstadium.

Laufende Nr.	Alter der Lues	Befund bei Beginn der Behandlung	Menge des gegebenen Jodkali	WaR. am Schlusse der Behandlung	Nachuntersuchung: Wie lange nach d. Kur	Nachuntersuchung: WaR.	Bemerkungen
41. Privat	3 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	negativ			
42. Privat	3 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	negativ	3 Monate	negativ	
43. Privat	3 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	negativ	3 Monate	negativ	
44. Privat	3 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	125 g	negativ	7 Mon. 12 Mon.	negativ negativ	
45. Kasse	3 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	negativ			
46. Kasse	3 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	negativ			
47. Privat	4 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	140 g	+++			
48. Privat	4 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	140 g	+++			
49. Kasse	3 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	80 g + 500 Tabletten Jodfortan	+++			Schlecht vertragen
50. Kasse	4 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+++			
51. Kasse	3 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+++			
52. Kasse	3 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	180 g	+++			
53. Kasse	3 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+++			
54. Kasse	4 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+++			

Lues latens Frühstadium (Fortsetzung).

Laufende Nr.	Alter der Lues	Befund bei Beginn der Behandlung	Menge des gegebenen Jodkali	WaR. am Schlusse der Behandlung	Nachuntersuchung		Bemerkungen
					Wie lange nach d. Kur	WaR.	
55. Kasse	3 Jahre	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+++			

Lues latens unbekannter Infektion.

Laufende Nr.	Alter der Lues	Befund bei Beginn der Behandlung	Menge des gegebenen Jodkali	WaR. am Schlusse der Behandlung	Wie lange nach d. Kur	WaR.	Bemerkungen
56. Privat	unbekannt	WaR. +++, unbehandelt	140 g	negativ	6 Mon. 12 Mon.	negativ negativ	
57. Privat	unbekannt	WaR. +++, unbehandelt	100 g	negativ	5 Monate	negativ	
58. Kasse	unbekannt	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	negativ			
59. Kasse	unbekannt	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	40 g, 1,5 pro die	+++			Kind
60. Kasse	unbekannt	WaR. +++ trotz Salvarsan und Hg	120 g	+++			
61. Privat	unbekannt	WaR. +++, unbehandelt	120 g	+++			
62. Kasse	unbekannt	WaR. +++, unbehandelt	120 g	+++			
63. Kasse	unbekannt	WaR. +++, unbehandelt	120 g	+++			

Ich möchte noch auf einen Unterschied zwischen Kassenpatienten und Selbstzahlern hinweisen, der mir im Laufe meiner Beobachtungen aufgefallen ist und in der Bewertung obiger Aufstellungen nicht außer acht gelassen werden dürfte.

Von 21 Selbstzahlern wurden 14 WaR. negativ — 1 Rezidiv, von 42 Kassenpatienten wurden nur 13 WaR. negativ — 3 Rezidive. Es will mir scheinen, daß das wenig befriedigende Resultat bei den Kassenpatienten darauf zurückzuführen ist, daß diese im Hinblick auf die kostenlose ärztliche und medikamentöse Behandlung die Kur weniger gewissenhaft einhalten als die Selbstzahler. Falls meine Beobachtung richtig ist, wäre wohl noch ein besseres Endresultat zu erwarten gewesen.

So hat das Jodkali trotz fehlender spirillocider Eigenschaft also mindestens im Spätstadium der Lues einen recht erheblichen Einfluß, und seine Wirkung darf nicht nur rein als symptomatisch bezeichnet werden. Es scheint im tertiären Stadium nicht nur das Hg zu übertreffen, sondern auch das Salvarsan in weitgehendem Maße ersetzen zu



können und sollte zur Behandlung in diesem Stadium mehr herangezogen werden, als das bis jetzt zu geschehen pflegte, insbesondere um das Salvarsan nicht in Mißkredit zu bringen.

Von Ersatzmitteln des Jodkali wird von Stern „Über den Einfluß des Decoct. Zittmann auf Lues III" berichtet. Auch wir haben damit Versuche angestellt, haben sie aber, weil das Präparat schlecht vertragen wurde und der Erfolg nicht befriedigte, wieder eingestellt.

Literatur.

Engwer, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 23. — Klemperer, Therap. d. Gegenw. 1915, Nr. 3. — Höhne, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 19. — Lesser, Lehrb. 12, S. 335. — Stern, Med. Klinik. 1910, Nr. 29. — Bizzozero, Med. Klinik. 1910, Nr. 31.



Das menschliche Ödem.

Von

Prof. Dr. **F. Šamberger.**

Die Pathogenese des menschlichen Ödems ist immer noch ein ungelöstes Problem. Der Weg, auf dem sich die Forschung bis jetzt bewegte, ist durch drei Richtlinien gekennzeichnet. Zunächst durch das Axiom, die Ödemflüssigkeit sei vermehrter Gewebssaft und Lymphe. Sodann durch das Bestreben der Autoren, zu konstatieren, wie der Gewebssaft entsteht. Und schließlich, wie er aus dem Gewebe verschwindet. Auf dem so ausgesteckten Wege gelangten wir zu der folgenden, heute geltenden Lehre vom Ödem: Es gibt zwei Arten von Ödem; das erste entsteht durch gesteigerte Produktion des Gewebssaftes — aktives Ödem, das zweite durch eine Störung des Abflusses dieses Saftes — passives Ödem. Eine gewiß sehr schöne und einleuchtende und daher auch plausible Lehre. Aber nur für denjenigen, der sich mit der Frage des Ödems niemals näher befaßt hat. Sobald man sich mit derselben nur einigermaßen näher zu beschäftigen beginnt, findet man sie sehr ungenügend. Ich könnte aus den Arbeiten der jüngsten Autoren, z. B. Eppingers, Krehls, Korányis, eine Reihe von Zitaten anführen, die die absolute Unzulänglichkeit unserer heutigen Kenntnisse über das menschliche Ödem beweisen. Die Ursache hierfür erblicke ich darin, daß die ganze Lehre vom menschlichen Ödem auf Tierversuchen aufgebaut ist, auf Tierversuchen, die oft so brutal waren, daß man staunen muß, daß der Experimentator auf Basis solcher Experimente Lehrsätze über normale Lebensvorgänge aufstellen konnte. Um nur ein Beispiel anzuführen, zitiere ich aus der Arbeit Eppingers[1]) das Experiment Starlings. Dieser wollte experimentell nachweisen, daß der Gewebssaft schon im Gewebe selbst ins zirkulierende Blut zurückkehrt und durchspülte zu diesem Behufe die Blutgefäße einer amputierten Extremität so lange mit einer isotonischen Kochsalzlösung, bis das Gewebe aufquoll. Als er sodann durch die Extremitätengefäße defibriniertes Blut durchleitete, erkannte er — aus der Abnahme des Trockenrückstandes des Blutes —, daß das Wasser aus dem Gewebe ins Blut übergegangen sei. Und daraus wird der

[1]) Prof. Dr. Eppinger, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917.

Schluß gezogen, daß, was dem Experimentator bei diesem brutalen Versuch gelang, auch während des normalen Lebens vor sich geht. daß der Gewebssaft einen doppelten Rückweg aus dem Gewebe besitzt: die Blutgefäße und die Lymphgefäße.

Auf solchen Versuchen wurde die Lehre vom menschlichem Ödem aufgebaut. Die klinischen Praktiker akzeptierten sie als eine durch die exakte Experimentalwissenschaft gestützte Lehre und waren bestrebt, mit Hilfe derselben die klinischen Erscheinungen zu erklären. Differenzen zwischen klinischer Erfahrung und der Lehre der Experimentatoren trachtet man zu überbrücken und durch neue Versuche zu erklären, um die wankende Lehre durch exakte wissenschaftliche Tatsachen zu stützen. Und indessen bietet uns Klinikern das Leben Hunderte und Hunderte delikat angeordneter Experimente am Organismus unserer Patienten dar, auf Grund welcher eine bessere Lehre vom Ödem, als wir bis jetzt besitzen, konstruiert werden könnte, eine Lehre, die der Wahrheit näher käme, da sie die klinischen Erscheinungen besser und vollkommener erklären würde und sogar den Ausgangspunkt für neue therapeutische Erwägungen und Richtlinien bilden könnte. Speziell die dermatologische Klinik liefert für das Studium des menschlichen Ödems ein sehr wertvolles Material. Daher unternehme ich als dermatologischer Kliniker in der vorliegenden Arbeit den Versuch, ein passendes klinisches Material zu sammeln und zu werten, und auf seiner Basis meine eigene Erklärung des Wesens und der Pathogenese einer bis jetzt unklaren Erscheinung der menschlichen Pathologie: des Ödems aufzubauen.

Die bisherige unhaltbare Lehre vom menschlichen Ödem basiert, wie bereits gesagt, auf folgenden drei Grundpfeilern: 1. Die Ödemflüssigkeit ist vermehrter Gewebssaft und Lymphe; 2. auf der Lehre von der Entstehung des Gewebssaftes und der Lymphe und 3. auf der Lehre, wie dieser Saft aus den Geweben verschwindet.

Schauen wir uns zunächst den ersten Pfeiler, daß die Ödemflüssigkeit vermehrter Gewebssaft und Lymphe sei, auf seine Festigkeit an. Wie wir in Mareš' Lehrbuch lesen, ist der Gewebssaft ein Saft, der alle Gewebe und auch die Zellen durchdringt. Der Gewebsflüssigkeit entnimmt das Protoplasma die Nährstoffe nach seinem Bedarf und speziell den hier locker gebundenen Sauerstoff. Die Gewebsflüssigkeit enthält, wie wir lesen, die zur Ernährung der Gewebe notwendigen Substanzen. Man kann also annehmen, daß, wenn sich dieser Saft an irgendeiner Stelle in größerer Menge aktiv oder passiv anhäuft, daraus Erscheinungen resultieren müssen, die auf eine Überernährung des Gewebes jener Stelle hindeuten. Wenn es also wahr wäre, daß die Ödemflüssigkeit vermehrter Gewebssaft und Lymphe sei, dann müßte jedes länger dauernde Ödem notwendigerweise eine Hypertrophie des Ge-



webes zur Folge haben. Wir dermatologischen Kliniker kennen derartige Ödeme und werden gleich näher auf dieselben zu sprechen kommen. Aber wir kennen auch Ödeme, welche, selbst wenn sie Monate und Jahre dauern, niemals zu einer Gewebshypertrophie führen, sondern im Gegenteil, wenn sie abschwellen, eher ein atrophisches Gewebe hinterlassen. Damit fällt das fundamentale Axiom der heutigen Lehre vom menschlichen Ödem. Der dermatologische Kliniker weiß aus Erfahrung, daß bestimmt zwei Arten des menschlichen Ödems existieren, die voneinander diametral verschieden sind: eines, das durch Überfluß des Gewebssaftes und der Lymphe im Gewebe entsteht, und ein zweites, das infolge Durchtränkung des Gewebes mit einer serösen Flüssigkeit entsteht, die in ihrem Wesen absolut etwas anderes ist als Gewebssaft und Lymphe. Diese beiden Typen des menschlichen Ödems existieren als besondere klinische Einheiten nebeneinander. Der eine geht in den anderen nicht über, selbst wenn sie noch solange bestehen, und einer entsteht nicht aus dem anderen. Sie können sich aber, wie wir hören werden, kombinieren, sie können manchmal gleichzeitig an derselben Stelle auftreten, was um so eindringlicher beweist, daß wir zwei nicht bloß klinisch und pathologisch-anatomisch, sondern auch pathogenetisch absolut verschiedene Arten des menschlichen Ödems vor uns haben.

Ich wiederhole: Es bestehen ganz sicher zwei Typen des menschlichen Ödems. Erstens ein Ödem, das durch eine abnorm große Ansammlung von Gewebsflüssigkeit und Lymphe bedingt ist, einer Flüssigkeit, die aus der sekretorischen Tätigkeit der Endothelien von in ihrer Vitalität nicht gestörten Blutcapillaren hervorgeht. Dieses Ödem verdient also die Bezeichnung lymphatisch. Zweitens ein Ödem, das bedingt ist durch eine Durchtränkung des Gewebes mit einer Flüssigkeit, die ganz andere physiologische Eigenschaften besitzt als die Lymphe und die, wie ich beweisen werde, infolge Durchtritts der Blutflüssigkeit durch die Wand von in ihrer Vitalität gestörten Gewebscapillaren entsteht. Dieses Ödem bezeichne ich als transsudativ.

I. Das lymphatische Ödem.

Dasselbe entsteht bei pathologischer Ansammlung von Gewebssaft und Lymphe in einem bestimmten Gewebsbereich. Dies kann auf zweierlei Art geschehen, entweder a) durch übermäßige Produktion oder b) durch Retention des Gewebssaftes und der Lymphe. Mag es nun auf diese oder jene Weise entstehen, stets führt das lymphatische Ödem bei entsprechend langer Dauer zu den klinischen Erscheinungen



der Überernährung des Gewebes, die mit Mastzellen beginnt und mit Elephantiasis endet.

A. Ödem infolge Überproduktion von Lymphe. Mit der Frage der Lymphproduktion habe ich mich bereits in meinen früheren Arbeiten beschäftigt und will daher an dieser Stelle nicht näher darauf eingehen. Es ist gewiß, daß die Produktion des Gewebssaftes und der Lymphe eine aktive Funktion des lebenden Organismus darstellt und daß sie beherrscht und reguliert werden kann. Man kann also die Lymphbildung aktiv steigern, und zwar auf mehrfache Weise.

Heidenhain hat bei einer ganzen Reihe von Substanzen, die er Lymphagoga erster Ordnung nannte, nachgewiesen, daß man mit Hilfe derselben die Lymphbildung steigern könne.

Aus Versuchen an der Chorda tympani und aus klinischen Erscheinungen kann man schließen, daß die Produktion der Lymphe, also die sekretorische Tätigkeit der Endothelien der Blutcapillaren, von einem besonderen Nervensystem beherrscht wird, ähnlich wie die sekretorische Tätigkeit der Schweißdrüsenzellen von besonderen exzitosudoralen Nerven reguliert wird, und daß man daher annehmen kann, daß sich auch durch Reizung bestimmter Nerven eine Überproduktion von Lymphe erzielen läßt, und zwar sowohl durch eine direkte als auch durch eine reflektorische Reizung.

Mareš hat eine schöne Theorie über die Ursache der Überproduktion von Lymphe in bestimmten Fällen aufgestellt. Er behauptet, daß der Organismus in Fällen, in denen infolge Kontraktion der Blutgefäße aus irgendwelchem Grunde die genügende Durchströmung des Gewebes mit Blut bedroht ist, durch vermehrte Lymphproduktion den Blutzustrom zum Gewebe reguliert. Mit Hilfe dieser Theorie von Mareš konnte ich in einer meiner früheren Arbeiten eine Erklärung des Wesens der Urticariaquaddel geben, eine ganz neue Erklärung, die, wie ich glaube, besser ist als die früheren, da wir mittels derselben alles, was klinisch und pathologisch-anatomisch mit der Urticariaquaddel zusammenhängt, erklären können; und das konnten wir mit keiner anderen der älteren Erklärungen.

Mag nun das durch Überproduktion von Lymphe entstandene Ödem durch welchen der eben angeführten Reize immer bedingt sein, stets bleibt ihm als gemeinsames klinisches Symptom der Umstand, daß es ein akutes Ödem ist. Es entsteht rasch, plötzlich, wie es eben die erwähnten Reize alle dringend verlangen. Und es verschwindet auch schnell, sobald die Ursache zu wirken aufgehört hat und wenn die Lymphbahnen offen sind, damit sie die überschüssige Lymphe aus dem Abflußgebiete rasch ableiten können.

Ich habe in einer früheren Arbeit nachgewiesen, daß das durch Überproduktion von Lymphe entstandene Ödem die Grundlage dreier



Arten von klinischen Erscheinungen sein kann: 1. des akuten Quinckeschen Ödems, 2. der Urticariaquaddel, 3. der Pemphigusblase, und zwar je nachdem, welche Partie der Haut Sitz des Ödems ist. Nähere Angaben findet der Leser in jener Arbeit[1]).

B. Ödem infolge Retention von Lymphe. Auf welche Weise die Gewebsflüssigkeit aus dem Gewebe verschwindet, ist ein bis jetzt noch nicht abgeschlossenes Kapitel der Physiologie. Heidenhain glaubt, daß dies einzig und allein auf dem Wege der Lymphbahnen erfolge. Dagegen vermutet die Mehrzahl der Autoren, daß die Gewebsflüssigkeit auch direkt in die Blutcapillaren (Venen) wieder zurücktrete. Für diese Annahme können sie eine Reihe von Beweisen anführen. So z. B. stützen sie ihre Ansicht auf den bereits oben zitierten Versuch Starlings; ferner auf die Tatsache, daß es bis jetzt noch nicht gelungen ist, eine Stagnation der Lymphe in irgendeiner Extremität experimentell durch Unterbindung ihres Hauptlymphgefäßes hervorzurufen; ferner durch die Erfahrung, daß nach Blutverlusten der Gewebssaft tatsächlich direkt in die Blutcapillaren übertritt, wodurch die Blutmenge vermehrt und der Kreislauf im Gang erhalten wird. Ferner wird angeführt, daß die Resorption subcutan injizierter Substanzen so rasch vonstatten geht, daß man sich unmöglich vorstellen könne, daß die Resorption auf dem Wege der Lymphbahnen mit ihrem langsamen Kreislauf erfolge. Hierzu kommt, daß, wie Ružička gezeigt hat, entblößtes Gewebe verschiedene Substanzen ins Blut absorbiere. Und nicht die schwächste Stütze der Lehre über den direkten Rücktritt der Lymphe in die Blutcapillaren ist der histologische Befund Unnas bei der Urticariaquaddel. Unna hat gefunden, daß das pathologisch-anatomische Wesen der Urticariaquaddel durch Lymphansammlung um eine kontrahierte Vene des Hautcoriums gegeben sei und erklärt diesen ganz richtigen Befund dadurch, daß sich die Lymphe, da sie wegen Contractur der Venen deren Wandung nicht durchdringen und in das Innere der Venen nicht gelangen kann, vor den Venenwänden anhäuft, die wegen der Kontraktion undurchlässig sind, ähnlich dem strömenden Wasser, das sich vor einem Damm, einer Schleuse staut. Läßt die Kontraktion nach, dann hört die Lymphanhäufung vor den Venenwänden auf, die Lymphe ist in das Gefäßinnere durchgetreten. Demnach muß, so schließt Unna weiter, die Lymphe de norma aus dem Gewebe direkt in die Blutbahnen zurückkehren, während nur ein Teil der Lymphe durch die Lymphbahnen abfließt.

Das sind etwa die wichtigsten Beweise und Stützen der Lehre, daß die Lymphe nicht ausschließlich auf ihren Lymphbahnen aus dem Gewebe abfließt, sondern auch direkt in die Venen gelangt, daß also ein

[1]) Šamberger, Die entzündliche und urt. Hautreaktion. Dermatol. Wochenschr. 61, 65.



Ödem infolge Retention der Lymphe durch Störung ihres Abflusses auf dem Wege der Lymphbahnen nicht gut möglich ist.

Gegen alle angeführten Beweise habe ich meine Einwendungen. So z. B. gleich gegen den Starlingschen Versuch. Dieser Versuch ist für mich, wie bereits gesagt, ein so brutaler Eingriff in den Organismus, daß aus seinen Resultaten absolut kein Schluß gezogen werden kann auf die lebendigen Vorgänge im Gewebe. Hier kann nur trocken konstatiert werden, was der Experimentator bei seinem Versuch gemacht und beobachtet hat. Und sonst nichts weiter. Insbesondere darf, ich wiederhole das, nicht angegeben werden, daß aus diesem Versuch irgendein Schluß auf die vitalen Prozesse im normalen Gewebe gezogen werde.

In gleicher Weise sind die Erfahrungen, die man bei großen Blutverlusten gemacht hat, und auch die Beobachtung Ružičkas, gewiß wertvolle Erkenntnisse, aber auch nicht mehr. Auch sie gestatten uns keinen Rückschluß auf die Erklärung des lebendigen Geschehens in normalen Zeiten. Auch hier müssen wir uns mit der bloßen Registrierung dieser Erfahrungen begnügen und dürfen höchstens Deduktionen auf die Vorgänge im Organismus unter analogen pathologischen Erscheinungen ziehen, die von der Krankheit so angeordnet wurden, wie es der Experimentator getan hat. Ebenso darf man die Erfahrungen mit subcutanen Injektionen verschiedener Substanzen und der Geschwindigkeit ihrer Resorption nicht zu dem Schluß verwenden, daß der Gewebssaft in die Venen zurückkehren müsse. Höchstens darf man vermuten, daß diese injizierten Substanzen selbst vielleicht die Venenwände durchdringen. Aber sonst nichts weiter. Auch durch die unversehrte Haut können gewisse Substanzen aus wässerigen Lösungen in den Organismus eindringen. Und doch ziehen wir nicht daraus den Schluß, daß das Wasser durch die Haut in den Organismus gelangt. Und was den Befund Unnas bei der Urtica anbelangt, so habe ich denselben bereits in einer meiner letzten Arbeiten genügend erklärt[1]). Ich habe dort nachgewiesen, daß die Coriumvenen eigentlich die bis jetzt vergebens gesuchten Ernährungscapillaren des Coriums sind, die hierher das sauerstoffreiche Blut aus den Hautpapillen führen, und daß dieselben, da sie also eigentlich arterielle Capillaren sind, auch aktiv durch die sekretorische Tätigkeit ihrer Endothelien Gewebssaft und Lymphe produzieren können und auch tatsächlich produzieren; daß also die Flüssigkeit, die Unna bei der Urtica rings um die kontrahierten Venen des Coriums fand, kein Gewebssaft ist, der aus dem Gewebe in die Venen zurückkehrt und sich vor denselben wie vor einer Schleuse staut, da ja ihre Wände kontrahiert sind und sie den rück-

[1]) F. Šamberger, Weitere Erkenntnisse über die lymphat. Hautreaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1918.



kehrenden Saft nach innen nicht durchlassen, sondern daß diese Flüssigkeit von den Epithelien der krankhaft kontrahierten und verengten Capillaren aktiv hypersezernierte Lymphe ist; und daß der Organismus — nach der Erklärung von Mareš — hier zur Hypersekretion von Lymphe seine Zuflucht nahm, um sich zum Zustrom einer genügenden Menge des notwendigen Blutes und damit hauptsächlich zum Sauerstoff auch durch die verengten Blutbahnen zu verhelfen.

Und was die Hauptsache ist: was den Experimentatoren künstlich hervorzurufen bis jetzt nicht gelang, das finden wir dermatologischen Kliniker in unseren Erfahrungen an Kranken unzähligemal bestätigt. Wir wissen aus unserer Praxis, daß man beim Menschen eine Retention von Lymphe in einem bestimmten Bezirk ganz sicher hervorrufen kann, wenn man alle Lymphbahnen, welche die Lymphe aus dem betreffenden Bezirk ableiten, unterbricht. Noch in jüngster Zeit, da man riet, bei strumösen Inguinalbubonen alle Leistendrüsen radikal zu entfernen, haben wir es zu oft erlebt, daß dieser Eingriff von einem lymphatischen Ödem der Genitalien und der anliegenden Partie des Bauches gefolgt war, das mit einer Elephantiasis der betroffenen Partie endete, ein Beweis dafür, daß man durch eine dauernde Unterbrechung der Lymphbahnen den Lymphabfluß aus einem umschriebenen Bezirk dauernd und vollkommen verhindern kann, und ein Beweis auch dafür, daß die Lymphe einzig und allein auf ihren eigenen Wegen, den Lymphbahnen, aus dem Gewebe zurückkehrt — wie Heidenhain gelehrt hat.

Die Experimentatoren haben vergessen, daß sie mit ihrem Versuch nichts anderes bewiesen haben, als daß aus der Extremität nicht alle Lymphe durch das Hauptlymphgefäß abfließt. Nur das und nichts weiter. Wenn sie aber nicht zur Gänze durch das Hauptlymphgefäß abfließt, so geht daraus noch nicht hervor, daß sie auch direkt in den Blutkreislauf übertreten muß. Sicherlich kann sie auch durch die Nebenlymphbahnen abfließen, die nicht ins Hauptlymphgefäß der betreffenden Extremität münden, sondern selbständig und direkt zu den regionären Lymphknoten verlaufen. Diese selbständigen Lymphbahnen zeichnen sich oft an der Haut unserer Kranken als rote lymphangoitische Stränge bei verschiedenen eitrigen Prozessen an den Fingern oder Zehen. Diese Stränge verlaufen von dem Eiterherd an der Fingerkuppe in der Haut geradeaus bis in die Achselhöhle oder Leistenbeuge und verschwinden hier in der Tiefe, wo sie direkt in die Lymphdrüse eindringen und daselbst enden. Diese direkten Lymphbahnen können also den Transport der Lymphe aus der Extremität besorgen, wenn wir deren Hauptlymphgefäß unterbinden. Und durch die vielfachen Anastomosen der Lymphbahnen und durch die große Zahl dieser direkten Lymphgefäße können wir uns das Mißlingen des Versuches, eine Lymph-



stase in der Extremität durch Unterbindung ihres Hauptlymphgefäßes hervorzurufen, viel besser erklären, als dies bis jetzt geschah, daß nämlich der Gewebssaft in dem Gewebe der Extremität selbst direkt in den Blutkreislauf zurückkehren müsse.

Und noch ad vocem jener Geschwindigkeit der Resorption subcutan injizierter Substanzen. Wer einmal in seinem Leben gesehen hat, wie blitzschnell ein solcher roter lymphangoitischer Strang entstehen kann, wird kaum ernstlich daran zweifeln, daß eine subcutan einverleibte Substanz auch auf dem Wege der Lymphbahnen rasch resorbiert werden könnte, rascher, als man glauben sollte, wenn man weiß, wie langsam im allgemeinen der Kreislauf in den Lymphbahnen vor sich geht. Dieser bekannt langsame Kreislauf kann wohl manchmal, wenn es notwendig ist, ungemein rasch vor sich gehen. Die klinischen Erfahrungen mit der Lymphangoitis sprechen entschieden dafür.

Aus allen diesen Gründen kann ich als Kliniker nicht der Lehre der Experimentatoren beistimmen, daß überschüssige Gewebsflüssigkeit und Lymphe nicht bloß durch die Lymphbahnen, sondern auch direkt durch die Blutbahnen aus dem Gewebe in den Kreislauf zurückkehren. Ich bestätige im Gegenteil den Standpunkt Heidenhains, daß die gesamte Lymphe einzig und allein auf dem Wege der Lymphbahnen aus dem Gewebe zurückkehrt; allerdings unter normalen Verhältnissen. In pathologischen Fällen, wenn die Capillaren infolge Ausblutung eine Schädigung ihrer Vitalität erlitten haben, kann die Gewebsflüssigkeit, wenn der Organismus dessen dringend bedarf, vielleicht auch durch die Wände der Blutcapillaren aus dem Gewebe hindurchtreten.

Für uns Kliniker besteht also nicht der geringste Zweifel, daß man durch Unterbindung aller Lymphbahnen den Abfluß der Lymphe aus einem bestimmten Bezirk vollständig ausschalten kann und daß man demnach auf diese Weise eine Lymphstauung und Aufquellung des Gewebes, d. i. ein lymphatisches Stauungsödem, hervorrufen kann. Dieses Ödem entsteht viel langsamer als jenes erste, das durch Hyperproduktion von Lymphe zustande kommt, und es ist ein stationäres, wenn das Hindernis des Lymphabflusses ein vollkommenes und dauerndes ist. Es ist ein derbes Ödem. Die betroffene Haut ist gelblich gefärbt, aber nicht anämisch; auch nicht verdünnt; im Gegenteil, wenn dieses Ödem längere Zeit anhält, wird sie hypertrophisch, elephantiastisch.

Beim aktiven (durch Überproduktion von Lymphe bedingten) lymphatischen Ödem kommt es zu Blasenbildung, wenn auch die Capillaren der Hautpapillen an der Überproduktion teilnehmen. Das sind mechanisch entstandene Blasen, die ihre Entstehung der gewaltsamen Auseinanderdrängung der Epidermiszellen durch die überstürzt produzierte Lymphe verdanken (Pemphigusblasen).



Beim passiven (durch Retention der Lymphe bedingten) lymphatischen Ödem kann es nie zur Blasenbildung kommen. Die allmähliche Aufquellung des Gewebes kann die Epidermiszellen nicht gewaltsam auseinanderdrängen. Aber sie kann dafür eine Dilatation der Lymphgefäße, ein Aneurysma derselben verursachen, eine an der Oberfläche eines von passivem lymphatischen Ödem befallenen Gewebes nicht allzu seltene Erscheinung. Ein solches Aneurysma kann durch den Innendruck der im Übermaß sich ansammelnden Lymphe auch platzen, was eine Lymphorrhöe zur Folge hat.

II. Das transsudative (seröse) Ödem.

Klinisch diametral verschieden von dem eben beschriebenen aktiven und passiven lymphatischen Ödem ist jene Schwellung, deren bekanntester, aber nicht alleiniger Repräsentant das Ödem der Nephrosen und inkompensierten Herzfehler ist. Das charakteristischste klinische Symptom dieses Ödems ist seine auffallende Blässe, die durch den Blutmangel der geschwollenen Partie bedingt ist. Deswegen entleert sich beim Einschnitt in dieselbe eine Menge seröser Flüssigkeit, aber Blut entweder gar nicht oder nur einige Tropfen desselben. Die Konsistenz der Schwellung ist teigig weich. Dieselbe lokalisiert sich an den tiefst gelegenen Partien der Extremitäten. Die Haut ist gespannt, glänzend, dünn. Nie springt auf ihr eine Blase oder ein Lymphvarix auf, und sie bleibt dünn, selbst wenn das Ödem Monate hindurch anhält. Nur derjenige kann behaupten, daß dieses weiße, weiche Ödem mit der durchscheinenden, verdünnten, leicht abschuppenden Haut durch Ansammlung von Lymphe entstehen kann, wer nie das klinische Bild des lymphatischen Stauungsödems gesehen hat und wer sich nicht dessen bewußt ist, daß die Lymphe ein Saft ist, der zur Ernährung des Gewebes dient. Wer nur einmal ein echtes lymphatisches Ödem gesehen hat und nur ein wenig klinische Beobachtungsgabe besitzt, der kann nie mehr behaupten, daß das Ödem der Nephrosen durch Aufquellung des Gewebes infolge übermäßiger Menge von Gewebssaft und Lymphe entstehen könne. Im Gegenteil, der muß schon durch den Unterschied der klinischen Bilder beider Ödemarten a priori überzeugt sein, daß die Flüssigkeit, durch welche das Gewebe bei Nephrosen aufgequellt ist, etwas von Gewebssaft und Lymphe absolut Verschiedenes ist. Denn, sind die Flüssigkeiten dieser Ödeme in ihren Wirkungen auf das befallene Gewebe diametral so verschieden, dann müssen sie auch in ihrem Wesen und daher auch in ihrer Genese verschieden sein.

Ich habe gesagt, daß das Ödem bei Nephrosen und unkompensierten Herzfehlern nicht der einzige Repräsentant des transsudativen, serösen Ödems sei. Wir finden dasselbe bei einer ganzen Reihe anderer Störungen des menschlichen Organismus. Am bekanntesten sind die Ödeme

bei verschiedenen Nervenaffektionen, ferner bei Kachexie infolge Krebs, Amyloid, Tuberkulose, chronischer Dysenterie, Hunger usw. Bei allen diesen Arten des serösen Ödems wäre das Studium seiner Genese ungemein schwierig und am schwierigsten wohl bei den Nephrosenödemen wegen der gewiß begreiflichen Kompliziertheit des ganzen Krankheitsprozesses, und ganz besonders für denjenigen, der geglaubt hat und noch immer glaubt, daß einzig und allein das Herz durch seine Arbeit den Blutkreislauf beherrscht, und der die vitalen Prozesse noch immer auf physikalische Formeln zurückführt. Und gewiß beruht die Hauptursache des Mißerfolges der bisherigen Erforschung des menschlichen Ödems darin, daß die Mehrzahl der Forscher bei ihrem Studium vor allem die Ödeme bei den Nephrosen und inkompensierten Vitien vor Augen hatte und von der Annahme der Gültigkeit physikalischer Gesetze bei den Lebenserscheinungen ausging.

Ich hatte in der letzten Zeit Gelegenheit, einen Fall von Gesichtsödem zu studieren, das in bezug auf sein klinisches Bild identisch ist mit dem Bild des Nephroseödems, und das genetisch so einfach ist, daß es wie kein anderes Ödem dieser Art zur Lösung der Frage der Pathogenese der nichtlymphatischen menschlichen Ödeme geeignet ist.

Krankheitsgeschichte. E. A., 24jähriger Krieger. Er war stets gesund und stammt aus gesunder Familie. In zarter Jugend überstand er Scharlach, der ohne Folgen verlief. Im Jahre 1915 trat er als Infanterist seine militärische Dienstpflicht an. Im Jahre 1916 erlitt er infolge strenger Fröste eine Erfrierung im Gesicht. Zwar weiß er nicht, wieviel Grad die Kälte betrug, aber er erklärt, er hätte niemals eine so strenge Kälte erlebt. Die Erfrierung betraf nur das Gesicht, nicht auch die Hände oder Füße, was er damit erklärt, daß er vom Hinterland direkt ins Feld kam, so daß er mit warmen Kleidern und Schuhen versehen war. Die Affektion begann mit Brennen im Gesicht, und bald darauf, etwa am nächsten Tage, war schon sein Gesicht, speziell an der Stirn und unterhalb der Lider, bedeutend geschwollen. Die Anschwellung war so groß, daß der Kranke bedeutend verunstaltet war. Im Lazarett, in das er geschickt wurde, besserte sich die Krankheit und war im Sommer so unbedeutend, daß er im Juli neuerlich ins Feld geschickt wurde, wo er bis Januar 1917 verblieb. Da schwoll das Gesicht von neuem an, obwohl damals eigentlich keine besonders strenge Kälte herrschte. Er kam in die interne Abteilung des Prof. Maixner, wo konstatiert wurde, daß die Nieren gesund seien, worauf er zu einer Rekonvaleszentenabteilung aufs Land geschickt wurde. In der warmen Jahreszeit besserte sich das Leiden wiederum sehr wesentlich, so daß der Mann im Juli wiederum zu seiner Truppe einrücken konnte. Im Winter 1918 war er nicht mehr im Felde, sondern mit Schlosserarbeit in einer Fabrik beschäftigt, so daß sich die Affektion nicht mehr nennenswert verschlimmerte, da seine Wange keiner Kältewirkung ausgesetzt war.

Status praesens. Patient mittelgroß, von kräftigem Knochenbau, kräftiger Muskulatur, gut genährt. Lungen, Herz und Nieren ganz gesund.

Die Haut des Gesichtes ist deutlich geschwollen, namentlich an der Oberlippe, dem unteren Augenlid, an der Nasenwurzel und in der Mitte der Stirn. Sie ist weiß, anämisch und stellenweise leicht rötlich. Beim Senken des Kopfes nach vorn empfindet der Patient in der Haut ein Brennen; diese Erscheinung stellte sich ein,



als sich die Affektion bereits zu bessern begann. Zur Zeit, als die Schwellung auf ihrem Höhepunkt war, hatte er diese Erscheinung nie beobachtet.

In diesem Falle handelte es sich offenbar um einen typischen Fall von sog. weißen Ödem, das seit jeher die verschiedenen Heere ergriff und das in präziser Weise schon von de Haen im Heere Karls VI. beschrieben wurde.

Genetisch ist der Fall höchst einfach. Das Ödem entstand hier bei einem ganz gesunden Menschen durch die Einwirkung der Kälte. Diese ist als Schädlichkeit imstande, im geringsten Grade die Vitalität der lebendigen Substanz zu stören, im höchsten Grade aber sie abzutöten. In unserem Falle kam es nur zu einer Störung der Vitalität der Gesichtshaut. Welchen Teiles derselben? Gewiß nur der Blutcapillaren, die das Blut durch die Haut leiten. Von diesen wissen wir, daß sie de norma, d. h. solange ihre Vitalität ungestört ist, keine Flüssigkeit durch ihre Wandungen durchlassen. Wohl vermögen sie aus dem in ihnen zirkulierenden Blute die zum Leben des umgebenden Gewebes notwendige Ernährungsflüssigkeit: den Gewebssaft und die Lymphe, zu sezernieren; dabei aber zirkuliert das Blut in ihnen ungestört und das Serum tritt nirgends durch ihre Wände aus. Das geschieht aber nur insolange, als ihre Vitalität ungestört ist. Man kann sich also schon a priori ganz gut vorstellen, welche Störungen eintreten werden, wenn die Vitalität der Capillarzellen einen Schaden erleidet. Die Capillaren hören auf, Blut zu leiten, und werden für den flüssigen Bestandteil des Blutes und in vorgeschritttenen Fällen auch für geformte Elemente durchlässig; die Produktion des Gewebssaftes gerät ins Stocken. Was folgt daraus? Ein Organ, dessen Capillaren eine Schädigung ihrer Vitalität erlitten haben, kann nicht so viel Blut enthalten als de norma. Sein Gewebe quillt durch die Blutflüssigkeit, die durch die Capillarwände durchsickerte, auf, und an den Zellelementen des betroffenen Gewebes wird eine mehr oder weniger deutliche Unterernährung zu bemerken sein. Siehe unseren Patienten. Seine Gesichtshaut ist blaß und kühl. Sie ist mit Flüssigkeit getränkt — geschwollen. Und trotzdem die Affektion Jahre dauert, zeigt die Haut nicht die geringste Spur von Überernährung, sondern erscheint im Gegenteil eher verdünnt, durchscheinend. Sie ist also nicht durch ein lymphatisches Ödem zur Schwellung gebracht, sondern durch eine Flüssigkeit, die aus dem Inneren der durch die Kälte in ihrer Vitalität geschädigten Capillaren in ihr Gewebe durchsickerte. Sie ist von einem Transsudat ihrer schlecht fungierenden Capillaren serös durchtränkt.

Mit diesem genetisch höchst einfachen Fall haben wir also nachgewiesen, daß seröse Transsudatödeme entstehen können, wenn die Vitalität der Blutcapillaren geschädigt ist. Im angeführten Falle wurde sie durch Kälte geschädigt. Man darf aber vermuten, daß die Kälte nicht die einzige Noxe sein wird, welche die Vitalität der Capillaren schädigen wird. Gewiß kann eine ganze Reihe anderer Schädlichkeiten

dasselbe hervorrufen oder, so wie im zitierten Falle das Ödem durch die Kälte erzeugt wurde, so kann es in anderen Fällen durch irgendeine andere Schädlichkeit, die imstande ist, die Vitalität der Blutcapillaren zu stören und zu schädigen, hervorgerufen werden. Allerdings ist es kein lymphatisches, durch die gesteigerte Tätigkeit gesunder, in ihrer Vitalität intakter Blutcapillaren entstandenes Ödem, sondern ein transsudatives, seröses, durch die verminderte Tätigkeit kranker Blutcapillaren hervorgerufenes Ödem.

Es handelt sich nun darum, ob man diese Genese auch für die anderen, oben angegebenen, nicht lymphatischen Hautödeme annehmen kann.

Ohne weiteres ist sie annehmbar bei den transsudativen Ödemen der verschiedenen Nervenaffektionen. So wie diese Affektionen die Vitalität anderer Organe und Körpergewebe schwächen können, können sie in gleicher Weise auch die Vitalität des Plasmas der Blutcapillaren herabsetzen. Das ist klar.

Wie verhält es sich mit den Ödemen bei Nephrosen? Auch diese kann man in ganz einfacher Weise aus der lädierten Vitalität der Blutcapillaren ableiten, und zwar viel besser und natürlicher, als es die bisherigen Hypothesen vermochten, welche die Ödeme der Nephritiker entweder durch Wasserretention infolge herabgesetzter Nierentätigkeit oder durch Filtration infolge gesteigerten Blutdruckes erklärten. Nur daß die Läsion der Vitalität der Capillaren bei Nephrosen wohl nicht in allen Fällen durch die gleiche unmittelbare Ursache bedingt sein dürfte. Soweit es unsere heutigen Kenntnisse gestatten, kann man bereits drei Momente unterscheiden, die bei Nephrosen eine Läsion der Vitalität der Blutcapillaren und konsekutiv auch das Ödem verursachen können.

Zunächst sind es äußere Schädlichkeiten, namentlich niedrige Temperaturen, die, wie es scheint, bei Nephrosen häufig Ödeme hervorrufen. Dafür spricht wenigstens eine Reihe von Arbeiten aus der Kriegszeit[1]). Ob diese äußeren Schädlichkeiten gleichzeitig auch eine Nierenentzündung verursachen können oder ob diese durch eine andere gleichzeitig vorhandene Noxe hervorgerufen wird, das zu entscheiden ist nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Nur nebenbei möchte ich daran erinnern, daß durch äußere Schädlichkeiten ein Ödem allein, ohne Nephrose, entstehen kann, wie dies auch bei unserem Krieger der Fall war; und daß es also wahrscheinlicher ist, daß die Nephrosen ihre eigene Ursache haben. Es hat aber den Anschein, daß zu diesen durch äußere Einflüsse bedingten Ödemen, mögen sie mit Nephrosen kombiniert oder

[1]) Z. B. Solinger, Zur Klinik und Ätiologie der Kriegsnephritis. Allg. med. Zentralztg. 1918.



selbständig sein, vor allem entweder schlecht oder einseitig genährte Menschen inklinieren, also auch Menschen mit schlechtgenährten oder zu Schädigungen ihrer Vitalität disponierten Blutcapillaren. Daher erschienen diese Ödeme so häufig während der langdauernden Kriege früherer Zeiten und daher auch so häufig und namentlich kombiniert mit Nierenaffektionen während des letzten Weltkrieges.

Zweitens könnte zu einer Schädigung der Vitalität der Blutcapillaren bei Nephrosen vielleicht eine Intoxikation derselben mit Kochsalz führen, das, wie wir wissen, in der Haut der Nephritiker in beträchtlicher Menge zurückgehalten wird. Daß das Kochsalz für die Blutcapillaren nicht gleichgültig ist, das wird durch die Erfahrung bestätigt, daß bei Säuglingen die einfache Infusion physiologischer Kochsalzlösung ein Ödem hervorrufen kann. Und es ist auch bekannt, daß man bei Nephrosen durch kochsalzfreie Diät eine Besserung des Ödems erzielen kann. Daß bei Nephrosen auch noch andere retinierte Substanzen in gleicher Weise toxisch auf die Wandungen der Blutcapillaren einwirken und Ödem hervorrufen können, liegt auf der Hand.

Schließlich kann, und das ist ein Verdienst Eppingers, daß er uns diesen Forschungszweig gewiesen hat, die Vitalität der Blutcapillaren bei Nephrosen auch durch den Mangel an jenen Substanzen geschädigt werden, die im normalen Leben die Blutcapillaren tonisieren, also solcher Substanzen, die vor allem von der Schilddrüse abgesondert werden. Also durch den Mangel an Schilddrüsenhormon. Eppinger hat in seiner großen, bereits oben zitierten Monographie als erster darauf aufmerksam gemacht, daß man die Ödeme bei Nephrosen durch Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten beseitigen könne. Wie er sich dieses Phänomen erklärt, will ich hier nicht wiederholen. Seine und meine Anschauung gehen schon in der Hauptsache diametral auseinander: er hält das Ödem bei Nephrosen für lymphatisch und baut auf dieser Basis seine Erklärung auf. Es hätte daher keinen Sinn, wenn ich mich mit dieser Erklärung hier näher befassen wollte. Aber seine Arbeit hat mich veranlaßt, seinen therapeutischen Vorschlag an einem geeigneten klinischen Material zu überprüfen. Dieses stellte mir Herr Primarius Dr. Semerád zu jener Zeit zur Verfügung, als ich noch Primarius des Weinberger Krankenhauses war.

Zunächst wurde meiner Behandlung das 9jährige Söhnchen des Tischlers D. J. aus Žižkov anvertraut, das am 20. IV. 1917 mit der Diagnose Nephritis in die interne Abteilung aufgenommen wurde. Der Knabe stammt aus gesunder Familie. Vor 6 Jahren hatte er Masern. Er ist seit 9 Tagen krank. Er erkrankte unter Kopfschmerzen und hatte am zweiten Krankheitstage morgens die Augenlider geschwollen. Nach dem Morgenbade wurde ihm übel, er legte sich wieder und schwoll in ganz kurzer Zeit am ganzen Körper an. Er uriniert wenig; im Harn 9‰ Eiweiß. In der internen Abteilung wurde er mit all den gewohnten Mitteln innerlich behandelt bis zum 14. VI., an welchem Tage er mir übergeben



wurde. Wie er an diesem Tage aussah, läßt sich kurz ausdrücken. Am ganzen Körper ad maximum geschwollen. Im Harn 7‰ Eiweiß. Mittags bekam er eine Injektion von 1 ccm Thyreoidinextrakt (Pöhl) in den linken Fußrücken. Eine Stunde nach der Injektion gibt der Patient ein Gefühl von innerer Wärme an. Er begann an der Nase mäßig zu schwitzen. Aus der Einstichstelle fließt reichlich klare Flüssigkeit, aber kein Blut aus.

15. VI. Die ganze linke Unterextremität ist auffallend weicher als die rechte. Auch der Bauch scheint nicht mehr so gespannt zu sein. Das Aussehen des Patienten ist entschieden ein frischeres. Mit derselben Nadel wurde eine Punktion des rechten Fußrückens ohne nachfolgende Injektion vorgenommen.

16. VI. Der Patient ist heute im allgemeinen deutlich apathischer als gestern. Die Ödeme der beiden Unterextremitäten haben, trotzdem aus den Einstichstellen reichliche Flüssigkeitsmengen abfließen, ganz deutlich zugenommen, und auch das Bauchödem ist wieder derber geworden. Injektion von $1\frac{1}{2}$ ccm in den linken Fußrücken. Pulszahl vor der Injektion 104, vier Stunden nach derselben 100. Blutdruck nach Gärtner vor der Injektion 80, nach derselben 120.

17. VI. Bald nach der Injektion hörten die Einstichstellen auf der linken Unterextremität auf zu sezernieren, und die Sekretion hat sich bis jetzt nicht wieder eingestellt. Beide Öffnungen sind trocken, verklebt. Die Einstichstelle am rechten Fuß näßt noch reichlich. Die Schwellungen sind auf beiden Seiten fast gleich, trotzdem das Serum rechts abfließt, nicht aber links. Der Patient ist wieder frischer, hat rote Wangen, intensiv rote Lippen, was vorher nicht der Fall war. Harnmenge 500, Eßbach 7‰.

18. VI. Harnmenge 700, Eßbach 4‰. Puls 108. Injektion von 1,5 ccm Thyreoidin in den rechten Fußrücken. Nach der Injektion floß aus der Einstichstelle etwa eine Stunde lang reichlich Flüssigkeit ab. Hierbei floß (wie aus dem Geruch geschlossen werden konnte) auch etwas von der Injektionsmasse ab. Hierbei näßte auch die erste Einstichstelle am rechten Fußrücken. Nach einer Stunde hörte aber das Nässen aus beiden Einstichen auf, und dieselben blieben bis zum gestrigen Abend trocken. Seit heute morgen nässen beide wiederum stark. Es wurde eine Tablette Thyreoidin (Pöhl) verordnet.

19. VI. Der Patient wünscht zu essen. Harn 500, Eßbach 11‰, Puls 120. Der Kranke gibt an, er befinde sich viel wohler, sei viel beweglicher und habe großen Appetit. Die Ödeme haben deutlich abgenommen, besonders im Gesicht; die Augenspalten sind weiter, und das lappige Aussehen des Gesichtes ist verschwunden. Auch an beiden Unterextremitäten, besonders am Fußrücken, sind die Schwellungen zurückgegangen, und zwar merkwürdigerweise links, wo die Punktionsöffnungen dauernd trocken sind, mehr als rechts, wo sie profus nässen.

20. VI. Harn 400, Eßbach 4‰. Gestern hat der Kranke erbrochen. Zustand des Ödems unverändert. Zwei Tabletten täglich.

21. VI. Gestern und heute früh wiederum erbrochen. Gestern nachmittags klagte er über Stechen beim Herzen, wobei die Pflegerin 136 Pulse zählte. Heute keine Herzbeschwerden, Puls 108, ruhig. Harn 400, Eßbach 12‰. Die Ödeme haben zugenommen. Die Einstiche am linken Fußrücken trocken, rechts nässend. Allgemeiner Verfall und deutliche Erschlaffung. Um 11 Uhr vormittags Injektion von 1,5 ccm in den linken Fußrücken.

22. VI. Harn 400, Eßbach 7‰. Gestern schwitzte er den ganzen Nachmittag. Heute meldet er ein anhaltendes Gefühl von innerer Wärme. Im übrigen ist der Zustand nicht wesentlich verändert. Links fließt aus den Einstichöffnungen nichts ab, wohl aber entleeren sich rechts reichliche Flüssigkeitsmengen. Keine Herzbeschwerden. Injektion von 1,5 ccm in den rechten Fußrücken. Nach der Injektion ist das Allgemeinbefinden etwas besser. Die Pflegerin meldet, es sei ihr auf-



fallend, daß die unteren Extremitäten des Kranken, seitdem die Injektionen gemacht werden, bestimmt wärmer seien als vordem. Auch der Kranke hat das Gefühl, die Füße seien jetzt warm, während er früher über Kälte in denselben klagte.

23. VI. Harn 400, Eßbach 7‰. Patient im allgemeinen besser. Gestern hat er stark geschwitzt. bei Nacht erbrochen. Früh klagte er über Kopf- und Herzschmerzen. Puls 132. Injektion von 1 ccm in die Schultergegend.

24. VI. Harn 700. Eßbach 6‰. Der Kranke ist frisch. Das Gesicht ist deutlich abgeschwollen. Das Nässen am rechten Fußrücken hat gestern aufgehört. Der Fuß ist trocken. Das Erbrechen (das vielleicht durch das Kriegsbrot verursacht war) hat ebenfalls aufgehört. Auffallend guter Appetit. Linker Fußrücken deutlich abgeschwollen, die Haut desselben ist gefältelt, das Ödem ist weich. Am rechten Fußrücken ist das Ödem unverändert. Die oberen Extremitäten sind frei von Ödem.

27. VI. Harn 1700, Eßbach 4‰. Die Ödeme nehmen überall ab, Appetit gut. Täglich wird 1 ccm injiziert.

28. VI. Harn 2600. Eßbach $2^1/_2$‰. Zustand wesentlich besser. Die Ödeme haben bedeutend abgenommen. Der Kranke hat Hunger.

30. VI. Harn 2200, Eßbach $1^1/_2$‰. Der Kranke, der stets mit einer warmen Decke zugedeckt war, obwohl es draußen heiß ist, liegt jetzt unter einer leichten Decke bei offenem Fenster. Er hat seit der gestrigen Injektion ein angenehmes Gefühl von innerer Wärme. Ödeme bedeutend kleiner; der Kranke meldet freudig, daß er sich aufsetzen könne, was ihm seit Beginn der Krankheit nicht möglich war.

1. VII. Harn 3600. Eßbach $1^1/_4$‰. Bei Nacht hat der Kranke am Kopfe stark geschwitzt, ohne das Gefühl von Schwäche oder Unwohlsein zu haben. Er ist euphorisch, heiter. Die Ödeme haben abgenommen, das Gefühl innerer Wärme hält an. Die Injektionen werden ausgesetzt.

2. VII. Harn 3600. Eßbach 1‰. Die Ödeme gehen rasch zurück, auch an den unteren Extremitäten. Absolute Euphorie. Gestern starker Schweißausbruch im Gesicht ohne Unbehagen oder andere Symptome.

3. VII. Gestern abend Nachlassen des Appetits und Kältegefühl. Die Ödeme haben abgenommen. Aber die Farbe des Kranken ist heute nicht so frisch wie gestern; auch ist er nicht so lebhaft. Es wurden ihm neuerdings Injektionen von 1 ccm verordnet.

4. VII. Harn 3500. Eiweiß 2‰. Eine Stunde nach der Injektion meldet der Kranke das Gefühl angenehmer innerer Wärme. Kein Schweiß. Heute ist der Patient wieder frischer, seine Wangen sind röter. Die Ödeme verschwinden rapid.

6. VII. Harn 3800. Eßbach $1^3/_4$‰. Befinden gut, kein Kältegefühl. Die Pflegerin meldet, daß der Kranke zeitweise blaß wird. Sein Gesicht ist heute tatsächlich etwas blässer als gestern. Die Ödeme schwinden rapid. Die Injektionen werden fortgesetzt.

10. VII. Die Injektionen werden eingestellt. Der Kranke ist frei von Ödemen

20. VII. Wurde vollkommen geheilt entlassen. Im Harn 1‰ Eiweiß.

Epikrisis. Bei einem Kranken, bei dem alle Mittel der internen Medizin versagten und der ad maximum geschwollen war, gelang es, mit Thyreoidin alle Ödeme zu beseitigen und den Knaben seinen Eltern gesund zurückzugeben. Hierbei konnte man eine Reihe sehr interessanter Einzelheiten feststellen. So z. B. stieg der Blutdruck nach der Injektion von 1,5 ccm von 80 auf 120 nach Gärtner. Und doch hörte der Abfluß der serösen Flüssigkeit aus den Einstichstellen am linken



Fußrücken, wo die Injektion vorgenommen wurde, nach derselben auf, ein Beweis dafür, daß trotz des gesteigerten intraarteriellen Druckes die Spannung im ödematösen Gewebe nachgelassen hatte. Und interessant ist es auch, daß dieses Nachlassen auf der linken Seite erfolgte, wo die Injektion stattfand und wo tags zuvor noch reichliche Flüssigkeitsmengen abgesondert wurden. Rechts floß die Flüssigkeit dauernd ab, zum Beweise dafür, daß die Spannung auf dieser Seite unverändert blieb. Demnach übt das Thyreoidin seinen günstigen Einfluß nicht etwa durch eine Einwirkung auf ein Zentralorgan (Herz, Nieren), sondern durch direkte Einwirkung auf das ödematöse periphere Gewebe. Und daß sich diese günstige Wirkung auf die Capillaren bezieht, erhellt am deutlichsten aus den roten Wangen und der sattroten Farbe der Lippen und dem Wärmegefühl, das sich in den geschwollenen Extremitäten einige Stunden nach der Injektion einstellte. Denn diese Erscheinungen sprechen eindeutig für eine bessere Durchblutung des Gewebes, die von den Capillaren besorgt wird.

Interessant ist auch die Aufzeichnung vom 19. VI. Der Kranke fühlte sich sehr frisch und bekam großen Appetit. Die Ödeme gingen zurück. Speziell an den unteren Extremitäten hat die Schwellung des linken Fußrückens, wo die Punktionsöffnungen schon seit dem 16. trocken waren, ausgiebiger abgenommen als rechts, wo die Stiche dauernd reichlich nässen. Dies kann man in der Weise erklären, daß links zwei Injektionen appliziert wurden, rechts aber nur eine, bei der überdies noch ein großer Teil der injizierten Menge wieder ausfloß. Auch diese Aufzeichnung beweist wiederum, daß das Thyreoidin einen lokalen, peripheren Einfluß auf den Blutkreislauf ausübt.

Ein weiteres interessantes Detail. Aus dem Dekursus ist ersichtlich, daß sich zwar der Zustand des Kranken dauernd besserte, daß sich aber trotzdem deutliche, wenn auch leichte Verschlimmerungen einstellten. Von den Symptomen, die die Besserung ankündigten, verdient an erster Stelle Erwähnung das angenehme Gefühl innerer Wärme, das mit allgemeiner Euphorie einherging. Dieses Wärmegefühl wechselte mit dem früheren Kältegefühl ab. Und da meldete die Pflegerin, daß der Kranke zur Zeit des inneren Wärmegefühls mehr urinierte als in der Periode des Kältegefühls. Dieses Phänomen läßt sich wohl einfach so erklären, daß zur Zeit der Kälteempfindung, da die Tätigkeit der Capillaren von neuem erschlafft, sich viel Flüssigkeit durch Transsudation in die Haut verliert und daher nicht zu den Nieren gelangt.

Und noch eine Kleinigkeit. Als es dem Kranken bereits gut ging, als die Diurese über 3000 betrug und die Ödeme fast verschwunden waren, konnte man die Beobachtung machen, daß, wenn eine gewisse

Zeit seit der letzten Injektion verflossen war, wiederum eine Verschlimmerung des Zustandes eintrat. Und diese kündigte sich nicht durch eine Abnahme der Diurese an, sondern durch Blässe und Kältegefühl, d. i. Stockung der Blutzirkulation in der Peripherie infolge Erschlaffung der Blutcapillaren. Eine neue Injektion brachte alles schnell wieder in Ordnung: eine Stunde nach der Injektion war das angenehme Wärmegefühl und die frischrote Gesichtsfarbe wieder vorhanden. Demnach ist die Ursache des Ödems bei unserem Patienten nicht in den Nieren zu suchen, sondern in der Peripherie der geschwollenen Extremität selbst. Das Ödem ist der Höhepunkt der Störung des Capillarkreislaufs. Das Anfangstadium ist durch Blässe und Kältegefühl charakterisiert. Erinnern wir uns nur, wie blaß die Nephritiker schon lange vor dem Auftreten der Ödeme zu sein pflegen! Hier die Erklärung dieser Erscheinung.

Man könnte nun einwenden, daß in unserem Falle die Möglichkeit einer cardiotonischen Wirkung des Thyreoidins nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden könne und dies um so eher, als nach der Injektion eine so bedeutende Steigerung des Blutdrucks beobachtet wurde.

Dagegen spricht aber folgende Krankheitsgeschichte.

B. K., 40jährige Private, aufgenommen am 3. VII. 1917 mit Vitium cordis decompensatum, Hydrops ascites, Anasarka.

Anamnese. Die Mutter starb an Marasums, der Vater im Alter von 52 Jahren an Tuberkulose. 4 Geschwister sind gesund. Auch die Pat. war bis zum 32. Lebensjahre gesund. Da erkrankte sie an multiplem Gelenkrheumatismus. Doch wurde alles wieder gut bis auf geringfügige Herzbeschwerden, die zurückblieben. Jetzt ist sie seit 2 Jahren krank. Anfangs stellten sich Ödeme ein, die aber verschwanden, wenn sie Bettruhe bewahrte. Die Beschwerden nahmen aber zu. Es stellten sich Schmerzen in der Herzgegend und ein dauernder Husten ein, und die Ödeme um die Knöchel wollten nicht mehr verschwinden. In der letzten Zeit schwollen auch die Extremitäten und der Bauch an, und bei Nacht ist die Kranke kurzatmig.

Status praesens. Das Herz reicht bis zur Mamillarlinie, der Spitzenstoß ist jenseits dieser Linie. Herztätigkeit unregelmäßig. Über der Mitralis ein lautes Geräusch im ersten Moment, über der Pulmonalis in beiden Momenten. In der Bauchhöhle freie Flüssigkeit. Ödem des ganzen Körpers.

4. IX. Trotz aller internen Medikamente ist der Zustand der Kranken unverändert. Mit Rücksicht darauf entschlossen wir uns zur Injektion von $^1/_2$ ccm Thyreoidin. Harn 800.

6. IX. Die Injektion wird wiederholt. — 1 ccm. Vor der Injektion Puls 64, nach derselben ebensoviel.

9. IX. Injektion von $1^1/_2$ ccm. Aus den Einstichöffnungen fließt dauernd Wasser ab. Aber die Ödeme haben überall zugenommen. Eine Wärmegefühl hat die Kranke nach der Injektion nie bemerkt.

Diese Patientin, deren Ödeme die Folge eines dekompensierten Herzfehlers waren, reagierte auf wiederholte Thryeodininjektionen nicht mit einer Spur von Besserung. Der Puls war nach der Injektion so wie vor derselben, die Ödeme nahmen eher zu und das Wärmegefühl in den geschwollenen Extremitäten blieb



aus. Als Herzmittel hat sich das Thyreoidin in diesem Falle nicht bewährt. Jene Blutdrucksteigerung, die sich bei dem vorhergehenden Falle einstellte, kann nur so erklärt werden, daß die Blutcapillaren die Blutflüssigkeit besser zurückhielten als nach der Injektion.

Sehr interessant ist auch der Verlauf der Krankheit bei der folgenden Patientin. Es handelt sich um die 33jährige Arbeiterin E. A., die am 6. V. 1918 mit der Diagnose Nephritis subchronica aufgenommen wurde.

Anamnese. Stammt aus gesunder Familie. Nur eine Schwester starb an Tuberkulose. Sie selbst war nie krank. Die gegenwärtige Erkrankung dauert zwei Tage. Angeblich hat sich die Kranke in einer sehr kalten Arbeitsstube verkühlt. Die Krankheit begann plötzlich mit Schwellungen der Augenlider, worauf sich bald Schwellungen der unteren Extremitäten und rasch auch des ganzen Körpers einstellten. Die Patientin ist dyspnoisch und schwach.

Status praesens. Die inneren Organe sind frei von Veränderungen. Ödem des ganzen Körpers. In der Bauchhöhle freie Flüssigkeit. Puls 86, regelmäßig. Harn 700. Eßbach $12^0/_{00}$.

Bis zum 15. V. wurde die Patientin nach den üblichen Methoden der internen Medizin behandelt, aber ohne Erfolg. Deshalb leiteten wir die Thyreoidinbehandlung ein. Harn 700. Eßbach $7^0/_{00}$. Puls 72.

15. V. Es wurde eine Tablette pro die verordnet.

17. V. Puls 72. Harn 600. Eßbach $6^0/_{00}$. Die Patientin gibt eine subjektive Besserung an; sie fühlt sich frischer, ihre Lippen und Wangen sind deutlich röter. Appetit besser.

20. V. Puls 76. Harn 400. Eßbach $12^0/_{00}$. Die Kranke lobt sich ihren Zustand, sie atmet angeblich besser. Die Ödeme sind deutlich kleiner, der Appetit ist gut. Der Stuhl, der früher sehr hart war, ist normal geworden.

24. V. Harn 1100. Eßbach $9^0/_{00}$. Die Kranke ist frischer, hat rote Lippen und Wangen. Auch die Haut der Hände ist rötlich und frei von Ödem. An den Füßen sind die Ödeme zurückgegangen. 2 Tabletten.

23. V. Harn 1000. Eßbach $12^0/_{00}$. Ein urämischer Anfall nach dauernder Euphorie der letzten Tage.

29. V. Harn 500. Eßbach $10^0/_{00}$. Das Ödem hat zugenommen. Die Kranke ist apathisch. Das Thyreoidin wurde ausgelassen, und abends begann die Kranke Suprarenin nach folgendem Rezept einzunehmen:

Rp.	Sol. Suprarenini	5
	Syr. simpl.	20
	Aq. destill.	100
	G. 8 Kaffeelöffel täglich.	

30. V. Harn 2000. Eßbach $12^0/_{00}$.

31. V. Harn 2400. Eßbach $2^0/_{00}$. Die Diurese ist kolossal gestiegen und das Eiweiß gesunken wie nie zuvor. Puls 72, regelmäßig, auffallend weicher, als er während der Darreichung des Thyreoidins war. Die Ödeme haben bedeutend abgenommen.

2. VI. Harn 2000. Eßbach $4^0/_{00}$. Von heute an 10 Kaffeelöffel Adrenalin pro die.

3. VI. Harn 2100. Eßbach $3^0/_{00}$. Subjektiv Euphorie. Appetit gut. Ödeme bedeutend kleiner. Puls regelmäßig, weich 88.

4. VI. Die Besserung hält an, der Puls ist noch immer auffallend weich 72. Harn 2500. Eßbach $3^0/_{00}$. Die Kranke hat Hunger.

10. VI. Harn 4000. Eßbach $1^3/_4{}^0/_{00}$.

14. VI. Harn 4000. Eßbach $2^0/_{00}$.



Das Suprarenin wurde bis Ende des Monats gegeben und dann weggelassen. Die Kranke ist normal.

13. VII. Die Kranke wird entlassen. Harn 3000. Eßbach $^1/_2{}^0/_{00}$.

Bei dieser Kranken erzielten wir mit der Darreichung des Thyreoidins in Tablettenform ein ähnliches Resultat wie beim vorhergehenden Falle. Wir begannen mit der Kur am 15. V. Zwei Tage später fühlt sich die Patientin frischer, hat rötere Lippen und Wangen und besseren Appetit. Dann bessert sich die hartnäckige Obstipation und weicht normalem Stuhl. Die Ödeme schwinden, die Harnmenge nimmt zu. Plötzlich aber (am 28. V.) bekommt die Kranke mitten in der Rekonvaleszenz einen urämischen Anfall. Tags darauf nahmen die Ödeme wieder zu, die Kranke war apathisch. Wir wagten nun nicht mehr, wiederum mit Thyreoidin zu beginnen und verordneten Suprarenin. Über dieses Medikament besaßen wir bereits unsere eigenen Erfahrungen über seine Wirksamkeit bei Urticaria, Pemphigus und verschiedenen anderen durch Kreislaufstörungen bedingten Hautaffektionen. Unsere Hoffnung auf einen guten Erfolg des Adrenalins wurde nicht getäuscht. Am 29. V. begannen wir mit der Darreichung dieses Medikaments, und tags darauf stieg die Harnmenge von 500 auf 2000 und gleich darauf schon auf 2400, der Eiweißgehalt betrug $2^0/_{00}$, während er früher $12^0/_{00}$ betrug. In kurzer Zeit konnte die Kranke geheilt entlassen werden.

Die Ansichten über das Adrenalin weichen wesentlich voneinander ab. Meine Erfahrungen mit diesem Medikament in der oben angegebenen Vorschrift (nach Unna) brachten mich zu der Überzeugung, daß das Adrenalin ein Medikament ist, das den Blutkreislauf in den peripheren Capillaren, wenn er da aus welcher Ursache immer zu stocken beginnt, zu beschleunigen vermag. In diesem Sinne bewährte es sich mir bereits in unzähligen Fällen von Hautkrankheiten, und in derselben Weise erkläre ich mir seine günstige Wirkung auch in dem eben angeführten Falle. Seine Wirkung war überraschend prompt, vielleicht eben deswegen, weil die Kranke vorher Thyreoidin genommen hatte, eine Substanz, die, wie wir sagten, den Tonus der Hautcapillaren erhält. Das Adrenalin wirkte also auf ein Organ ein, das durch das vorher verabreichte Thyreoidin günstig vorbereitet war. Und daher dürfte seine prompte Wirkung stammen.

Vor dem Adrenalin haben unsere Ärzte, oft wegen des Herzens, eine gewisse Scheu. Aus der Erklärung der Adrenalinwirkung geht aber hervor, daß diese Scheu nicht begründet ist. Wenn schon das Adrenalin dem Herzen nichts nützt, so schadet es ihm sicher nicht. Zum Beweise dafür diene der folgende Fall.

S. E., 18 Jahre alt, ledig. Aufgenommen am 9. VI. 1918 mit inkompensiertem Herzfehler. Wir übernahmen die Behandlung dieser Patientin am 5. VIII. Damals betrug die Harnmenge 200, der Eiweißgehalt $3^0/_{00}$. Zahllose blutige Diarrhöen, beträchtliche Ödeme der unteren Extremitäten. Wir verordneten 6 Kaffeelöffel Sol. Suprarenini pro die. Dieses Medikament nahm die Kranke eine ganze Reihe von Tagen und stieg bis auf 10 Kaffeelöffel täglich. Eine wesentliche Besserung des objektiven Zustandes konnte bei dieser bereits so entsetzlich herabgekommenen und durch die unstillbaren blutigen Diarrhöen noch mehr geschwächten Patientin nicht erzielt werden. Aber eines haben wir doch erzielt. Am 9. VIII. findet sich im Dekursus folgende Anmerkung: Harn 400. Eßbach $2^3/_4{}^0/_{00}$. Das Ödem ist



nicht wesentlich verändert. Subjektiv gibt die Patientin an, daß sie, seitdem sie das Medikament nimmt, in den unteren Extremitäten das Gefühl von Wärme empfinde, während sie vordem in denselben ein solches Kältegefühl hatte, daß sie dieselben den ganzen Tag über sorgfältig in einen Polster eingewickelt haben mußte. Nunmehr liegen die Füße frei auf dem Polster.

12. VIII. Exitus.

Dieser Kranken, die infolge ihres inkompensierten Herzfehlers sehr geschwollen war und Anfälle von Herzangina hatte, gaben wir Adrenalin. Heilen konnten wir zwar die Kranke infolge ihres schweren, mit reichlichen blutigen Diarrhöen komplizierten Allgemeinzustandes nicht, aber die Kranke vertrug das Medikament anstandslos und gab lobend zu, daß sie ein Wärmegefühl in den unteren Extremitäten empfand, seitdem sie das Medikament nahm. Demnach trat auch hier eine Besserung des Kreislaufs ein, aber die Veränderungen im Organismus waren schon so vorgeschritten, daß ihnen die Kranke unterliegen mußte. Aber auf dem Höhepunkte ihrer Krankheit vertrug sie das Adrenalin anstandslos.

Weitere Versuche betreffend die Behandlung der Ödeme mit Thyreoidin und Adrenalin konnte ich nicht mehr anstellen, da ich von Prag in ein Militärspital abberufen wurde. In meiner gegenwärtigen Stellung aber habe ich keine Gelegenheit, dieselben fortzusetzen.

Gestützt auf die Fälle Eppingers und auf meine Fälle, die ich hier angeführt habe, wiederhole ich, daß die Ödeme mancher Nephrosen dadurch bedingt sind, daß die Funktion der Schilddrüse eine Einbuße erlitt und den Blutcapillaren jene Hormone fehlen, die ihre Vitalität auf der Höhe und ihre Funktion in tadellosem Zustande erhalten. Demnach ist diese Art von nephritischen Ödemen analog dem Myxödem, bei dem die Beziehungen zu den Schilddrüsenhormonen schon klarer sind. Und mit Rücksicht auf diesen Umstand ist es nicht uninteressant, daß die Ödeme der Nephritiker so häufig, wenigstens im Beginne, dort auftreten, wo auch das Myxödem lokalisiert ist.

Der Blutkreislauf wird von zwei Motoren getrieben, wie aus den Arbeiten von Hazebroeck und Mareš hervorgeht, und zwar vom Herzen und von den peripheren Blutcapillaren. Das Herz treibt das Blut in die Arterien, denen die Capillaren aus eigener Kraft und nach dem jeweiligen Bedürfnis dieses oder jenes Organs so viel entnehmen, als sie brauchen. Dann leiten sie es wieder in die Venen, denen es das Herz wiederum aus eigener Kraft entnimmt. Die Hautcapillaren brauchen notwendig das Hormon der Schilddrüse. Ohne dasselbe erschlaffen sie so, daß ihre Funktion schließlich vollkommen ins Stocken gerät. Daher wird das betroffene Organ — die Haut — anfangs blaß und kühl, später schwillt es an. Je mehr die eine der beiden, den Kreislauf regulierenden Kräfte versagt, desto mehr muß die andere angespannt werden, desto ausgiebiger muß also bei Nephrosen das Herz arbeiten. Wenn also dieser Zustand längere Zeit dauert, muß er notgedrungen zur Hypertrophie und schließlich zur Dilatation, zur Erschlaffung und Entkräftung des Herzens und zum Exitus führen.



Aber es gilt auch der umgekehrte Fall. Stellt nämlich von jenen beiden Kräften das Herz seine normale Funktion ein, müssen sich, soll der Blutkreislauf im Gang bleiben, die peripheren Capillaren mehr anspannen. Und solange dies geschieht, bleibt der Blutkreislauf in Ordnung. Dies geschieht aber nicht ins Endlose. Dauert der krankhafte Zustand zu lange an, dann überwindet er die Capillaren und diese beginnen zu ermüden. Das bedeutet für das kranke Herz eine plötzliche Steigerung der an dasselbe gestellten Forderungen. Dazu reicht seine Kraft nicht aus. Es stellen sich die ersten Symptome der Dekompensation ein. Und nun befindet sich der Kranke in einem verhexten Zirkel. Je mehr die Capillaren erschlaffen, desto größere Arbeit sollte das Herz ausführen. Da es aber dazu nicht mehr fähig ist, sollten die Capillaren einen Teil seiner Arbeit zur Erhaltung des Kreislaufs übernehmen. Sie sind aber dazu nicht imstande. Diese gesteigerte Forderung an dieselben ermüdet sie um so mehr. Ihre Vitalität versagt den Dienst, sie werden durchlässig, es kommt zum Ödem; zu einem serösen, transsudativen Ödem infolge inkompensierten Herzfehlers. Dieses Ödem tritt vor allem in jenen Körperteilen auf, die am weitesten vom Herzen entfernt sind und wo daher die Capillaren die größten Anstrengungen machen müssen, um den Blutkreislauf beim kranken Herzen im Gang zu erhalten. Zum Unterschied von dem transsudativen Ödem der Nephrosen infolge Mangels an Schilddrüsenhormonen; denn dieses kann überall auftreten, am liebsten im Gesicht; vielleicht dort, wo die Capillaren das Hormon de norma am meisten brauchen und so daher der Mangel desselben am ehesten offenkundig werden muß.

Ich resümiere also: Die Ödeme bei inkompensierten Herzfehlern entstehen nicht infolge Ermüdung des Herzens und Blutstase in den Blutgefäßen, sondern infolge Ermüdung der peripheren Blutcapillaren. Nun begreifen wir ohne weiteres auch die alte Erfahrung, daß es durch Unterbindung selbst der größten Venen (z. B. der Vena femoralis gleich nach ihrem Abgang aus der Cava) nicht gelingt, ein Ödem zu erzeugen, wenn das Individuum gesund und kräftig ist. Dagegen stellt sich bei Leuten mit Kachexie infolge Tuberkulose, Carcinom, Amyloid u. dgl. sofort ein Ödem ein, sobald eine größere Vene verstopft wird. Die geschwächten Capillaren kachektischer Menschen können das Hindernis nicht überwinden, sie erschlaffen, und so kommt es zum transsudativen Ödem. In gleicher Weise läßt sich die Tatsache erklären, daß bei venöser Stase das Ödem manchmal sehr bald oder sofort entsteht, in anderen Fällen aber erst nach längerer Zeit. Der Grund hierfür liegt in der verschiedenen Vitalität der peripheren Capillaren. In analoger Weise — also durch Ermüdung, Erschöpfung der Capillaren — lassen sich auch die Ödeme der Arteriosklerotiker erklären.



Die praktische Medizin richtet auf Grund der alten Lehre vom Herzen als dem einzigen, den Blutkreislauf erhaltenden und beherrschenden Motor bis jetzt bei Störungen des Blutkreislaufs ihr Hauptaugenmerk auf das Herz und läßt den anderen, gleich wichtigen Motor, die peripheren Capillaren, durchaus unbeachtet. Die neue Lehre von den den Blutkreislauf regulierenden Kräften ist bis jetzt noch nicht durchgedrungen. Aus diesem Grunde bleibt auch z. B. die von zahlreichen Autoren beobachtete günstige Wirkung des Adrenalins bei der Influenzapneumonie absolut unverständlich. Das Adrenalin scheint für die peripheren Capillaren ein ähnliches Heilmittel zu sein wie das Coffein für das Herz. Unna rät z. B. zur Darreichung des Adrenalins bei Arteriosklerose.

Verschiedene hydrotherapeutische Prozeduren, die Massage, die Kohlensäurebäder usw. wirken sicher zum großen Teil deswegen so günstig, weil sie die Blutcapillaren der Haut erfrischen, wodurch die Funktion der Capillaren gebessert und die Herztätigkeit erleichtert wird.

Das Studium der peripheren Capillaren wird vertieft werden müssen, damit wir dieses zweite Herz ebenso gut kennen wie das in der Brust liegende Herz. Eine Reihe bereits beobachteter Phänomene weist zwingend darauf hin, und meine Erfahrungen fordern direkt dazu auf.

Was die Funktion der Blutcapillaren betrifft, verfüge ich über noch ein interessantes Detail aus der Pathologie des transsudativen Hautödems.

Die weißen Kälteödeme sind im allgemeinen Seltenheiten. Sie befallen, wie ich sagte, vorwiegend ermüdete, schlecht genährte Truppen. In normalen Zeiten und bei entsprechend genährten Menschen sind sie ungeheuer selten. Dagegen kommen nach Kälteeinwirkung rotviolette transsudative Ödeme sehr häufig vor. Sie befallen blutarme, anämische Individuen — also Menschen mit wenig resistenten Capillaren — bei nicht allzu niedrigen und nicht auch allzu lange einwirkenden Temperaturen. Bei robusten Menschen stellen sie sich erst dann ein, wenn sie längere Zeit der niedrigen Temperatur ausgesetzt sind (Ladenverkäuferin u. dgl.). Am häufigsten betrifft dieses Ödem die Finger und Hände bis zum Handgelenk. Im Sommer verschwindet es gänzlich oder zum größten Teil und kehrt mit der kalten Jahreszeit wieder zurück. Auch dieses Ödem ist durch eine Läsion der Vitalität der Capillaren bedingt; aber diese Läsion muß offenbar ganz anderer Art sein als beim weißen Ödem. Dort dokumentierte sich die Läsion der Vitalität der Capillaren klinisch durch Anämie und Ödem, hier durch Blutstase und Ödem. Es wurde bereits oben gesagt, daß die Blutcapillaren das Blut den Arterien aus eigener Kraft und in jener Menge entnehmen, die das von ihnen durchströmte Gewebe eben braucht, und daß sie es wieder an die Venen abgeben, durch welche es das Herz zu sich weiterbefördert. Demnach muß man in der Funktion der Capil-



laren deutlich zwei Komponenten unterscheiden: eine, die den Transport des arteriellen Blutes und eine zweite, die den Transport des venösen Blutes besorgt. Beim rotvioletten Kälteödem hat nur die venöse Capillarkomponente gelitten. Hierbei ist die Haut in genügendem Maße versorgt. Die arterielle Capillarkomponente fungiert also, aber die venöse, deren Vitalität durch die Kälte herabgesetzt ist, leitet das Blut nicht ordentlich aus dem Gewebe in die Venen (Akroasphyxie) und läßt sogar manchmal, wenn die Läsion der Vitalität einen höheren Grad erreicht, die Blutflüssigkeit durch ihre Wände austreten, und so kommt es zum Ödem, und zwar zum rotvioletten Ödem infolge Stagnation des Blutes. Dieses Ödem kann zwar bei längerer Dauer sogar zu einer mäßigen Hypertrophie der Gewebe infolge Stagnation des Blutes führen, doch erreicht diese Hypertrophie niemals jene Grade wie beim lymphatischen Ödem. Bekanntlich ist das ganze venöse System des Kreislaufs und das rechte Herz und die Venen schwächer als der arterielle Anteil. Man kann also annehmen, daß auch der venöse Capillaranteil schwächer sein wird als der arterielle und daher auch vulnerabler. Die klinische Erfahrung bestätigt, wie man sieht, diese Annahme. Zur Schädigung der Vitalität des venösen Anteils der Blutcapillaren genügt eine viel schwächere Schädlichkeit als beim arteriellen Anteil.

Beim weißen Ödem durch Erfrierung müssen also stärkere Schädlichkeiten einwirken, und gewöhnlich genügt nicht eine allein. In der Regel wirken zwei zusammen: ungenügende Ernährung und Kälte. Es ist sicher, daß beim weißen Ödem beide Capillarkomponenten, die arterielle und die venöse, geschädigt sind. Aber die Schädigung der venösen Komponente kommt wegen Blutmangel im Capillarsystem überhaupt klinisch nicht zur Geltung.

Wir haben gesehen, daß zur Entstehung des weißen Kälteödems zwei Schädlichkeiten notwendig sind: die schlechte (und einseitige) Ernährung und die niedrige Temperatur. In der Literatur finden sich Fälle verzeichnet, in denen die Temperatur nicht einmal gar so niedrig war, und doch erkrankten die Krieger an weißem Ödem. Allerdings waren dies schlecht genährte Krieger. Schon daraus ist ersichtlich, daß in exzessiven Fällen die schlechte Ernährung allein die Entstehung des Ödems verursachen kann. Und der eben beendete Krieg hat derartige Beispiele leider mehr als genügend geliefert. Unter anderen hat Dozent Döllner[1]) das klinische Bild eines derartigen Zustandes infolge falscher Ernährung sehr schön gezeichnet. Nach ihm entsteht dieser Zustand bei älteren Leuten (über 40 Jahren) als Folge einseitiger Kriegskost (Kartoffeln, Wasserrübe, ohne Fett und frisches Gemüse) und charakterisiert sich durch Lidödem, Ödem der Extremitäten und Ascites.

[1]) Doz. Dr. Döllner, Nephritisähnliche Krankheit infolge falscher Ernährung. Münch. med. Wochenschr. 1917.



Die Haut des Gesichtes und der Schleimhaut ist porzellanartig weiß. Harn 2200 bis 2800, von licht gelbgrüner Farbe, alkalischer oder neutraler, niemals sauerer Reaktion, enthält niemals Eiweiß, niemals Formelemente. Herz intakt, Blutdruck nicht erhöht, eher herabgesetzt, keine Akzentuation des zweiten Pulmonaltons. Der Allgemeinzustand des Kranken ist schwer, aber ohne irgendwelche bestimmte Beschwerden. Ungeheuere Müdigkeit, ja sogar Ohnmachtsanwandlungen, Schlafsucht. Durch entsprechende Kost läßt sich dieser Zustand prompt ausheilen.

Es entsteht nun die Frage, was hier die unmittelbare Ursache der Läsion der Vitalität der Capillaren ist, ob direkt nur die schlechte Ernährung ihres Zellprotoplasmas oder die Einstellung der Funktion der innersekretorischen Drüsen als Folge der schlechten Ernährung des Organismus, speziell der Schilddrüse, deren Hormon, wie wir gesagt haben, den Tonus der Blutcapillaren aufrechterhält. Auf diese Weise erklärt z. B. Flesch[1]) das kachektische Ödem.

Und nun noch einige Worte über das entzündliche Ödem. Jede Entzündung ist begleitet von einem Ödem des entzündeten Gewebes, manchmal auch des umgebenden Gewebes, ohne daß dasselbe irgendwelche andere pathologische Veränderungen aufweisen würde. Worin beruht das Wesen des entzündlichen Ödems? Ist es ein lymphatisches oder ein transsudatives Ödem? In einer meiner früheren Arbeiten habe ich auseinandergesetzt, wie ich die bei der Entzündung sich abspielenden Vorgänge beurteile und bewerte. Meine Ansicht hat auch schon in der Literatur Zustimmung gefunden. Ich habe dort gesagt, daß die Entzündung eine Reaktion des Organismus auf eine Schädigung und Reizung seiner Gewebselemente sei. Die häufigste Ursache der Entzündung sind pathogene Keime der verschiedensten Art. Diese schädigen und reizen die Gewebszellen durch ihre Toxine. Das Gewebe antwortet darauf mit aktiver, kongestiver Hyperämie. Diese Hyperämie kann nur durch die Tätigkeit der Blutcapillaren zustande kommen, die, wie bereits erwähnt, aus eigener Kraft den Arterien so viel Blut entnehmen, als das Gewebe eben braucht. Das durch Mikrobengift geschädigte Gewebe braucht viel Blut; zunächst, um die Ernährung des befallenen Gewebes zu erhöhen, sodann, um die betreffenden Mikroben unschädlich zu machen. Wissen wir doch, daß das lebende Blut eine mächtige bactericide Fähigkeit besitzt. Deswegen trachten wir auch bei der Vaccination die Blutung zu vermeiden. Infolgedessen bemühen sich die Capillaren der betreffenden Gegend, daß die Blutzufuhr zu dieser möglichst groß und schnell sei. Deswegen sehen wir, daß die entzündete Partie rot wird, indem nämlich die Blutgefäße weiter werden und der Blutstrom durch dieselben schneller wird. Insolange die Capillaren auf diese Weise gut fungieren, geht alles gut, und wenn es

[1]) Flesch, Die Ödemkachexie. Klin.-therapeut. Wochenschr. 1918.





ihnen gelingt, durch ihre erhöhte Tätigkeit, d. h. mit Hilfe des Blutes, das sie durch diese ihre angestrengte Arbeit dem bedrohten Bezirk zuführen, die Ursache der Schädigung und Reizung unschädlich zu machen, ist alles gewonnen. Die Entzündung blieb auf diesem Stadium stehen und damit war die Krankheit — die Infektion — überwunden, der Organismus genas, ohne daß, wie es im Volksmund heißt, etwas schwürig wurde. Wenn dies aber nicht gelingt, dann verlangsamt sich die Stromgeschwindigkeit in den dilatierten Blutgefäßen und es kann zur Stagnation des Blutes kommen. Je langsamer der Strom ist, desto deutlicher tritt Flüssigkeit aus dem Inneren der Gefäße in das umgebende Gewebe aus, ja sogar auch weiße Blutkörperchen können durchtreten. Es entsteht ein Ödem des Entzündungsherdes.

Diese Gefäßveränderungen wurden schon von Cohnheim und Samuel und werden auch jetzt noch als Ursache der Entzündung aufgefaßt. Diese Ansicht ist durchaus falsch. Diese Veränderungen sind bereits die Folge der mißlungenen ersten Phase der Entzündung und entstehen derart, daß die Capillaren in ihrer Tätigkeit zu erlahmen beginnen, indem ihre Vitalität entweder durch übermäßige Arbeit oder, was häufiger der Fall ist, durch die Wirkung der Toxine des Mikroben, der das Gewebe befallen hat, oder auf beiderlei Art geschädigt wurde. Capillaren, deren Vitalität lädiert ist, hören auf, das Blut zu treiben, der Blutstrom verlangsamt sich daher, ja das Blut kann sogar zum Stillstand kommen, worauf das Serum durch die Gefäßwände in die Nachbarschaft durchzusickern beginnt. Je schwächer der Reiz, je größer die Lebenskraft der Capillaren, je besser die bactericide Kraft des Blutes war, desto besser und leichter überwindet der Organismus die Schädlichkeit, die ihn befallen hat, desto weniger schwierig werden die Wunden eines solchen Menschen. Je schlaffer die Capillaren sind, je geringer die bactericide Kraft des Blutes ist, desto leichter erlahmen sie ceteris paribus und desto eher kommt es dann zu den weiteren Entzündungserscheinungen: zu Stagnation des Blutes, zu serösem Ödem und zum Austritt von Leukocyten, desto leichter werden die Wunden eines solchen Menschen schwürig. Sobald es zur Entwicklung dieser zweiten Entzündungsphase gekommen ist, muß die benachbarte Partie, deren Capillaren bis dahin noch gesund sind, den Schutz des Organismus übernehmen. In diesen wiederholt sich dasselbe Spiel, das wir in dem zuerst befallenen Gewebe beobachtet haben. Wiederum kommt es zu kongestiver Hyperämie und Beschleunigung des Blutstroms in den bis dahin gesund gebliebenen Capillaren, und auf diese Weise wiederholt sich der Prozeß, die Entzündung breitet sich aus, bis es dem Organismus gelingt, sie in der ersten Phase zum Stehen zu bringen. Demnach ist das entzündliche Ödem gemäß der obigen Erklärung ein transsudatives, seröses Ödem.

Wurde der Organismus von einem Mikroben angegriffen, der ein Toxin von ungeheuerer Zerstörungskraft produziert, dann kann es geschehen, daß die Blutcapillaren in weitem Umkreis des betroffenen Bezirks (Wunde) erlahmen. Überall dort, wo die Capillaren erlahmen, entwickelt sich, wie wir sahen, ein transsudatives Ödem. Demnach können sich bei akuten Infektionen Ödeme in weitem Umkreise um den lädierten Herd entwickeln, d. h. es kann auch zur Anschwellung einer nicht entzündeten Gewebspartie kommen, also einer solchen, die außer dem Ödem keine jener krankhaften Veränderungen aufweist, die wir als entzündlich bezeichnen. Je schlaffer der Organismus, je geringer die Vitalität seiner Capillaren ist, desto leichter kommt es begreiflicherweise zu derartigen regionären Ödemen. Wir kennen das klinische Bild einer mikrobiellen Entzündung, das durch ein exzessives Ödem des Gewebes charakterisiert ist, das weit in die gesunde Umgebung der infizierten Wunde hineinreicht. Man bezeichnet daher ein solches Ödem als malignes Ödem. So sehr steht das Ödem im Vordergrund der klinischen Erscheinungen. Das maligne Ödem ist eine mikrobielle Affektion. Das Wesen des Mikroben ist noch strittig. Man hat schon mehrere Arten desselben beschrieben. Vielleicht ist es gar nicht ein einziger, spezifischer Mikrobus. Wir wissen ja, daß das maligne Ödem vorwiegend im Kriege beobachtet wird. Im Frieden ist es selten. Also findet es sich bei herabgekommenen Individuen, bei Leuten mit geschwächter Vitalität der Capillaren. Da genügt dann die Infektion mit einem Mikroben, dessen Toxin die geschwächten Capillaren auf weite Entfernungen vom infizierten Herd zu lähmen vermag. Das muß vielleicht nicht gerade ein bestimmter Mikrobus sein, der ein solches Toxin zu produzieren vermag.

Welches Bild muß ein vom malignen Ödem ergriffener Herd darbieten? Vor allem muß er fast vollständig frei sein von entzündlichen Erscheinungen; denn die entzündliche Reaktion ist bedingt durch die gesteigerte Arbeit gesunder Blutcapillaren. Sind die Capillaren durch das schädigende Toxin gelähmt, dann kann die entzündliche Reaktion nicht zustande kommen. Und auch das ödematöse Nachbargewebe muß auffallend blutleer sein. Die gelähmten Capillaren führen dem Gewebe kein Blut mehr zu. Bei der Lektüre des Artikels von Jirásek (Einige Bemerkungen über das maligne Ödem. Časopis lék. česk. 1917) erfahren wir, daß dieser Autor unsere Voraussetzungen bei seinen Patienten bestätigt fand. Demnach ist das maligne Ödem auch in seinem Wesen vollkommen identisch mit dem gewöhnlichen entzündlichen Ödem. Es ist ein seröses, transsudatives Ödem. Und seine Genese ist ebenfalls identisch mit der eines jeden anderen entzündlichen Ödems. Es entsteht infolge einer Läsion der Vitalität der Blutcapillaren. Nur daß das Toxin des Mikroben, der zum malignen Ödem führt, weit, weit giftiger

5*



ist und vielleicht auch leichter in die Umgebung eindringt als die Toxine jener Mikroben, die die gewöhnlichen Entzündungen hervorrufen. Aus diesem Grunde schädigt es wohl so rasch, in solcher Ausdehnung und in solcher Menge die Blutcapillaren. Aus diesem Grunde ist das maligne Ödem so ausgebreitet und verheerend. Es nimmt dem Gewebe dadurch, daß es schon im voraus die Blutbahnen lähmt, die Möglichkeit einer Abwehr. Und diese Bahnen braucht der Organismus zur Abwehr, zur Entzündung dringend. Wissen wir doch, daß er sogar neue Bahnen, neue Gefäße zu bilden imstande ist, wenn ein Gewebe, das normalerweise gefäßlos ist, die Cornea, ergriffen, geschädigt und gereizt wurde.

Damit ist aber das Kapitel vom entzündlichen Ödem noch nicht beendet. Ich habe gleich im Anfang dieser Arbeit gesagt, daß der Hauptunterschied zwischen dem lymphatischen und dem serösen Ödem darin beruht, daß nach dem lymphatischen Ödem bei genügender Dauer desselben notwendigerweise eine Hypertrophie des ödematösen Gewebes resultiert. Nun kennen wir gewisse Entzündungen, die, wenn sie lange dauern oder, was häufiger der Fall ist, sich an derselben Stelle mehrmals wiederholen, zur Hypertrophie des betreffenden Bezirkes führen. Hierher gehören vorwiegend zwei Arten von Entzündungen: das Erysipel und das Ekzem. Wenn dem so ist, dann muß man notgedrungen annehmen, daß es bei diesen Entzündungen außer dem rein entzündlichen, serösen Ödem auch zu einem lymphatischen Ödem kommen muß, oder daß bei diesen Entzündungen beide Arten von Ödem nebeneinander existieren. Das lymphatische Ödem entsteht, wie wir wissen, durch Hypersekretion von Lymphe. Die Lymphe wird von den Endothelien der Capillaren, allerdings der gesunden, sezerniert. Demnach muß es bei diesen Entzündungen zum lymphatischen Ödem noch vor der Lähmung der Capillaren, also vor dem serösen Ödem kommen.

Warum sich manche Entzündungen mit dem lymphatischen Ödem kombinieren, welche Entzündungen dies sind und noch andere Fragen, gedenke ich in einer nächsten Arbeit zu beantworten. Der Zweck der vorliegenden Arbeit, die von der Pathogenese und dem Wesen des menschlichen Ödems handelt, ist durch die eben angeführte Tatsache erfüllt, daß das entzündliche Ödem seinem Wesen nach ein transsudatives seröses Ödem ist, daß aber außer diesem Ödem bei gewissen Entzündungen in dem entzündeten Herde auch das andere, das lymphatische Ödem vorkommen kann. Aber dieses hat mit der Entzündung selbst, so wie wir heute die Entzündung auffassen, nichts gemein; es ist nur eine Komplikation des eigentlichen entzündlichen Prozesses, allerdings eine bei manchen Entzündungen so regelmäßig auftretende Komplikation, daß sie ihnen sogar einen bestimmten klinischen Charakter aufdrückt.



Die Dermatoskopie. II.
II. Mitteilung.

Von
Dr. **Johann Saphier.**

(Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in München [Direktor: Prof. Dr. Leo Ritter v. Zumbusch].)

Mit 5 Textabbildungen.

Der Kampf mit den technischen Hindernissen bot im Verlauf weiterer Versuche fast stets zunehmende Schwierigkeiten, wie es, den Verhältnissen entsprechend, kaum anders zu erwarten war. Ihre Hauptquelle ist der Kampf ums Licht. Die hervorragende Beleuchtungsquelle, wie sie E. Weiß in seinen Versuchen verwendet hat, ist abgesehen von der nicht zu unterschätzenden finanziellen Frage, ziemlich umständlich und kompliziert und kommt eigentlich hauptsächlich für photographische Zwecke in Betracht. Der Apparat von Schur (Wien. klin. Wochenschr. **50**. 1919) und der anscheinend mit demselben identische Apparat von E. Weiß (Münch. med. Wochenschr. **23**. 1918) sind mir, wie bereits erwähnt, unzugänglich. Sie dürften der Beschreibung nach auch für dermatoskopische Untersuchungen zweckentsprechend sein[1]). Von prinzipieller Bedeutung ist aber die Frage der monokularen resp. binokularen Untersuchung. Nach zahlreichen Versuchen bin ich zur Ansicht gelangt, daß die monokulare Untersuchung bloß ein Ersatz für die binokulare ist. Um mit einem gewöhnlichen Mikroskop untersuchen zu können, ließ ich mir ein Stativ aus Aluminium anfertigen[2]). Es ist ein gebogener Tabusträger mit einer schmalen Gabel, ähnlich wie beim Dermatoskop, mit einer hineinschiebbaren Glasplatte. An diesen Tubusträger ist jeder Mikroskoptubus (mit Ausnahme der weiten photographischen) anzubringen, samt Revolver und Optik. Als Lichtquelle diente mir hier eine kleine Cystoskoplampe, die in einen schlechten Wärmeleiter eingehüllt, in der unmittelbaren Nähe der Haut gehalten

[1]) Nur dürfte die Glasplatte, die Schur in der Diskussionsbemerkung (Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 52) erwähnt, entbehrlich sein, soweit sie nicht zur Kompression der Gefäße dient, wie ich es seinerzeit beim Dermatoskop angegeben hatte. Zum Zentrieren genügt doch ein leicht angefeuchteter Tintenstift oder ein Hautstift.

[2]) Das Stativ wurde nach dem Entwurf des Herrn H. Glatzeder, Vertreter der Firma Buchner, München, von der Firma Edelmann verfertigt.

werden kann und eine intensive Beleuchtung gibt. Sie ist mittels eines dicken biegsamen Kupferdrahtes am Tubusträger angebracht. Die Vorteile dieses Stativs liegen vor allem in seiner Leichtigkeit, dann in der Bequemlichkeit, den Tubus samt Optik jedes beliebigen Mikroskops dazu benützen zu können.

Ich habe noch den Versuch unternommen, den Vertikal-Illuminator nach Nachet, vor den eine kleine Lampe im Beleuchtungsrohr fixiert wurde, als Lichtquelle zu verwenden, mußte aber bald davon Abstand nehmen. Es stellte sich nämlich heraus, daß zwar die Lichtquelle hervorragend war, aber nach Betupfen der zu untersuchenden Hautstelle mit Öl das Licht fast total reflektiert wurde. Außerdem war das Gesichtsfeld durch das Prisma des Illuminators fast auf die Hälfte verkleinert. Die nicht aufgehellte, rauhe Oberfläche bot die schönsten Bilder, so daß der Apparat sich nur zum Studium der Hautoberfläche eignen würde. Sonst ist er, vielleicht von ganz schwachen Vergrößerungen abgesehen (20- bis 30fach), bei denen z. B. die Gefäße mehr oder minder deutlich zu sehen sind, für unsere Zwecke völlig unbrauchbar.

Die idealste Lichtquelle wäre die der „weißen Wolken" (Tageslicht), wie sie zum Mikroskopieren am geeignetsten ist, die aber bei unseren Vergrößerungen kaum in Betracht kommt. Allerdings arbeiten wir bei der künstlichen Beleuchtung, bei mehr oder weniger rotem Licht, stets unter denselben Bedingungen, was ganz bestimmt gewisse Vorteile hat und auf diese Weise die eventuellen Fehlerquellen kompensiert.

Hier ist die Frage der Vergrößerungen gestreift worden. Soweit ich bis jetzt feststellen konnte, bietet die 60fache Vergrößerung das Optimum des Auflösungsvermögens der zu untersuchenden Haut, bis 100 dürfte die äußerste Grenze sein, bei der noch eine gewisse Tiefeninspektion und Tiefenunterscheidung möglich ist. Bei binokularen Instrumenten wäre die theoretische Möglichkeit stärkerer Vergrößerungen wegen der größeren Brennweite vorhanden; bei gewöhnlichen Mikroskopen ist die Brennweite schon bei etwas stärkeren Vergrößerungen so gering, daß hier als Lichtquelle nur noch der Vertikal-Illuminator in Betracht kommen könnte, der aber aus den oben angeführten Gründen entschieden abzulehnen ist.

Auf die Tiefenunterscheidung möchte ich an dieser Stelle nochmals hinweisen. In dieser Beziehung ist zwischen dem monokularen und binokularen Apparat kein Vergleich, so daß für mich die monukolare Beobachtung so gut wie völlig ausscheidet. Ein Porrotubus am Aluminiumstativ mit einem entsprechend angebrachten Cystoskoplämpchen wäre wohl das bequemste Instrument. Aber, wie bereits erwähnt, erreicht man auch mit dem Dermatoskop, wie es jetzt geliefert werden kann, ziemlich schnell eine gewisse Übung, so daß erst nach stundenlangen Untersuchungen eine kaum bemerkbare Ermüdung sich einstellt.



Bei den dermatoskopischen Untersuchungen muß man sich vor allem vergegenwärtigen, daß sie nur auf ein beschränktes Gebiet Verwendung finden können. Wie in der I. Mitteilung erwähnt wurde, reicht die Tiefeninspektion gerade noch auf das subpapilläre Gefäßnetz. Es ist an Körperstellen mit zarterer Haut, abgesehen von den Beugeflächen, an denen es unter Umständen deutlich hervortritt, unter normalen Verhältnissen in der Regel nur unscharf zu sehen. An den Körperstellen mit dicker Epidermis, besonders aber mit einer dicken Hornschicht sind die Gefäße, die dem subpapillären horizontalen Netze angehören, überhaupt nicht zu sehen. Die Ursachen dieser geringen Penetrationskraft der Lichtstrahlen wurden zum Teil bereits erörtert. Viele diesbezügliche Fragen harren noch einer befriedigenden Lösung. Hier wäre nur folgendes zu erwähnen: Das eindringende Licht erfährt eine Absorption vor allem durch die Epidermis, die ja doch nicht aus einer homogenen Masse besteht, sondern aus zahlreichen einzelnen Zellen von kompliziertem inneren Bau mit intercellulären Zwischenräumen; außerdem liegen die Epidermiszellen mit ihrer Längsachse nicht parallel zueinander — die Zellen des Stratum basale stehen sogar zum Teil senkrecht zu den Zellen des Rete Malpighii. In den Intercellularspalten der Epidermis findet sich die sog. Epithellymphe (Flemming), die Sekretionsprodukte der Epidermiszellen enthält und vielleicht vermöge ihres speziellen Brechungsexponenten ebenfalls ein Lichthindernis bieten dürfte. Hier kommt auch wohl die von v. Ebner unter dem Polarisationsmikroskop festgestellte Tatsache in Betracht, „daß die Epidermiszellen stets verhältnismäßig positiv wirken in bezug auf ihren längeren Durchmesser“[1]).

Als lichtabsorbierendes Element kommt dann das Pigment, und zwar vor allem das sog. melanotische Pigment in Betracht. Wie wir aus den histologischen Untersuchungen wissen, kommt es in Staubform, in Schollen oder auch in gelöster Form vor, sofern es (in der Cutis) nicht in Zellform vorhanden ist. Sehr häufig ist das Pigment so dicht, daß es einen kaum durchsichtigen Schleier bildet. Dies ist der Fall bei Personen mit dunklem Teint, besonders an belichteten Körperstellen. Als weiteres Lichthindernis käme vielleicht die von Möller beobachtete Epidermistrübung in Betracht, als Folge einer besonderen Einwirkung des Lichtes auf die Haut. Zum Schluß wäre noch die sog. Hornfarbe zu erwähnen, auf die zuerst Unna aufmerksam gemacht hat. Sie ist im Bereich der verhornenden Epidermiszellen diffus verbreitet, unter normalen Verhältnissen hellgelb und kann bei gewissen pathologischen Prozessen Nuancen annehmen wie das melanotische Pigment, was Unna als Zersetzung der Hornmassen auffaßt, die im Dunkeln langsam, im Licht rascher vor sich geht.

[1]) Zitiert nach Rabls Histologie der normalen Haut des Menschen. 1902.



Daß die verschiedenen Brechungsindices der einzelnen Hautschichten zur mangelhaften Durchsichtigkeit der Haut beitragen, wurde bereits betont.

Alle diese Momente engen das Gebiet der dermatoskopischen Studien auf die Epidermis und die oberflächlichste Cutisschicht ein. Hautprozesse, welche sich in etwas tieferen Schichten abspielen, können nur insofern unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen, als sie in der uns zugänglichen oberflächlichen Schicht irgendwelche sekundäre Veränderungen hervorrufen. Dann ist es auch selbstverständlich, daß Borken, Krusten, dicke, lufthaltige Schuppen ein unüberwindliches Lichthindernis bilden.

In dieser Mitteilung sei es uns gestattet, außer einer Beobachtung über einen Lupus- und einen Luesfall etwas näher auf die Frage der Pigmentverteilung und der Naevi einzugehen.

Der Lupusfall betraf einen 12jährigen Knaben, der an seine Krankheit sich seit seiner frühesten Kindheit erinnern konnte. Es handelte sich um einen über kindhandtellergroßen Herd ad nates, der aus fast gleich großen, dicht nebeneinander gedrängten, linsengroßen, halbkugeligen Knötchen bestand, von ziemlich lebhaft roter Farbe und derber Konsistenz. Unter Glasdruck verschwand die rote Farbe, so daß der Herd von der Umgebung kaum zu unterscheiden war. Im Bereich des ganzen Herdes keine Neigung zum Zerfall; keine auffallende Narbenbildung. Allgemeine Blässe, leichte Sattelnase; innerer Befund ohne Besonderheiten, Wassermannsche Reaktion negativ. Unter dem Dermatoskop war der Befund für Lupus nicht charakteristisch; vor allem waren die bäumchenartigen Verzweigungen sehr spärlich zu sehen, dann konnten auch keine Pigmentverschiebungen festgestellt werden, was zum Teil auch dadurch erschwert war, daß trotz des Glasdruckes das Blut aus den tieferen, dunkelrot durchschimmernden Gefäßen sich nicht verdrängen ließ. Klinisch war die Diagnose per exclusionem ziemlich einfach, besonders angesichts der Anamnese. Das Dermatoskop hat hier versagt. Der Herd wurde weit im Gesunden samt dem subcutanen Gewebe excidiert. Sofort nach der Excision, besonders aber deutlich nach kurzer Abspülung im Leitungswasser fiel die Blässe des Herdes auf, welcher von der normalen Umgebung nur durch seine hügelige Beschaffenheit zu unterscheiden war. Die histologische Untersuchung hat das Versagen des Dermatoskops aufgeklärt: von tuberkulösem Prozeß mit typischen Tuberkeln waren die Papillen verhältnismäßig verschont, dagegen die subpapilläre und die tiefere Cutisschicht bis zur Subcutis befallen, und zwar ohne auffallende Beteiligung der Blutgefäße, welche überall gut erhalten, z. T. nur erweitert, z. T. sogar vermehrt erschienen. Die Epidermis wies eine mächtige Akanthose auf, die ebenso die interpapillären Reteleisten als auch die suprapapilläre Schicht betraf; außerdem bestand eine Granulosis und Hyperkeratosis.

Als Gegenstück möchte ich noch einen Fall erwähnen, der eine 50jährige Patientin mit ausgedehnten Tubercula cutanea an allen vier Extremitäten betraf. Die Krankheit sah fast wie eine Lupus-vulgaris-Aussaat aus, nur waren die Knötchen auffallend derb. Unter dem Dermatoskop wiesen ganz vereinzelte Knötchen spärliche dentritische Verzweigungen der Gefäße auf, aber die Pigmentanhäufungen bzw. Verschiebungen sprachen für Lues. WaR. fiel positiv aus; auf die spezifische Behandlung trat eine ziemlich rasche Heilung mit starker Hyperpigmentierung ein. Es war dies ein Fall, in dem sich die dermatoskopische



Differentialdiagnose ziemlich schwierig gestaltete, besonders wenn man berücksichtigt, daß auch bei Lupus vulgaris ausnahmsweise Pigmentansammlungen vorkommen können. Über einen solchen Fall wurde bereits in der ersten Mitteilung berichtet. Ein zweiter betraf einen Mann mit einem Lupus hypertrophicus der Nase, welcher seit einer Reihe von Wochen gleichzeitig mit Tuberkulin (nach Ponndorf), Krysolgan, Höhensonne und auch lokal behandelt wurde. Zur Beobachtung gelangte ein beinahe erbsengroßer, halbkugeliger Tumor am Nasenrücken, welcher sich ganz weich anfühlte und dunkelblau, fast wie ein Hämatom aussah. Unter dem Dermatoskop konnte bis auf undeutliche Pigmentverschiebungen sonst gar nichts differenziert werden. Mikroskopisch handelte es sich um einen Tuberkelknoten, welcher fast nur aus Epitheloidzellen bestand und die ganze Cutisschicht substituierte; die Retikularschicht selbst und die Papillarschicht waren in eine gefäßlose Faserschicht umgewandelt, an einer Stelle sah man mehrere wohl erhaltene Melanoblasten mit Ausläufern. An einer Stelle war in der Epidermis in der Basalzellschicht eine ziemlich intensive Pigmentanhäufung.

Praktisch kam mir im Lauf der letzten Untersuchungen das Dermatoskop besonders in einem Falle von Dermatitis artificialis beider Hände zu statten. Es wurde hier u. a. der Verdacht auf Scabies ausgesprochen. Dieses war schon klinisch wenig wahrscheinlich. Schwieriger dagegen gestaltete sich die Abgrenzung von Fremdkörpereinsprengungen gegen ältere punktförmige Hämorrhagien. Pat. hatte in der letzten Zeit mit dem Silberentwickler sehr viel zu tun, worauf die Affektion zurückzuführen war. Unter dem Dermatoskop sah man kleine, unregelmäßig rundliche, hell- bis dunkelbraune Schollen, die, hauptsächlich in die oberflächlichen Schichten der Epidermis eingelagert, ziemlich weit von den hier und da etwas erweiterten Gefäßen entfernt waren. Die Extravasate liegen, wie bereits in der vorigen Mitteilung erwähnt wurde, im Gegensatz zu den Einsprengungen, in unmittelbarer Umgebung der Gefäße.

Nun wenden wir uns der Frage der Pigmentverteilung zu. Sie verdient vielleicht mehr ein theoretisches Interesse; ihre Lösung dürfte auch von diesem Standpunkt aus kaum nennenswert gefördert werden, aber ihre Erörterung erscheint hier wegen mancher Befunde gerechtfertigt.

Wie bereits erwähnt, machte zuerst Unna auf die sog. Hornfarbe aufmerksam. In der Arbeit „Über das Pigment der menschlichen Haut" D. W. 1885 führt er aus: „In der Höhe der Körnerschicht verschwindet das (melanotische) Pigment plötzlich mit dem Verschluß der wäßrige Lymphe führenden Spalten. Die fettführenden, viel feineren Spalten der Hornschicht sind vollkommen frei von Pigmentkörnern." (?) „Die Hornfarbe beginnt, nur durch einen kleinen Zwischenraum getrennt, da, wo das Pigment selbst bei stärkster Anhäufung bereits aufgehört hat, nämlich oberhalb der Körnerschicht in der basalen Hornschicht (sog. Stratum lucidum). Sie geht durch folgende Nuancen: hellgelb, blondgelb, dunkelgelb, braun, schwärzlich und ist im Gegensatz zum Pigment lediglich diffus verbreitet. In feinen Schnitten erweist sie sich an den äußeren Hornmantel der Zelle gebunden, daher der Name: Hornfarbe. Bei der normalen Haut des Europäers, sowohl wie der des Negers ist die Hornfarbe hellgelb. Nur bei mannigfachen pathologischen Prozessen, so an den Spitzen der Comedonen, bei der Ichthyosis,



ferner bei einer merkwürdigen, xerosisähnlichen Erkrankung der Hohlhände, bei welchen diese mit einer Unzahl feiner, schwärzlicher Einrisse besetzt sind und daher mit einem durch Seife nicht entfernbaren Schmutz bedeckt zu sein scheinen usf., finden sich gewöhnlich alle Nuancen der Hornfarbe vor, bis zum vollkommenen Schwarz."

Merkwürdigerweise erwähnt Unna die Hornmassen nicht, die im Haartrichter den Hornmantel des aus dem Follikel austretenden Haares bilden, was doch oft in der normalen Haut schon klinisch-makroskopisch zu beobachten ist.

„Die Hornfarbe läßt keine bestimmte Beziehung zum Pigment der Oberhaut erkennen, etwa so, daß bei starkem Pigmentgehalt die Hornfarbe dunkler nuanciert wäre ... Dagegen ist die Hornfarbe in evidenter Weise abhängig von dem Alter der Hornzellen. Je älter, trockener und fester die Hornschicht, desto dunklere Hornfarbe zeigen die einzelnen Zellen."

Nach Unnas Ansicht ist die Verhornung der Stachelzellen mit einer Sauerstoffentziehung, einer Art Reduktion, verbunden zugleich mit einer Wasserentziehung; der Prozeß spielt sich lediglich an dem äußeren Mantel der Epidermiszelle ab. Freier Wasserstoff hindert die Verhornung als auch die Dunkelfärbung der Hornschicht, reduzierende Mittel (z. B. Schwefel) begünstigen die Verhornung, färben dunkler die gebildete Hornschicht. Die Bleichung der Haare durch Wasserstoffsuperoxyd besteht wiederum in der Zurückführung derselben zur Hornfarbe. Den Körper, der sich während der Verhornung in den verhornenden Mantelschichten der Zellen ablagert, nennt Unna Hornfarbe; die fertige Hornsubstanz sei ein reduzierender Körper; je älter die Hornsubstanz desto mehr Hornfarbe werde in ihr abgeschieden. Mit größter Wahrscheinlichkeit dürfte der Schwefel in der Hornsubstanz der reduzierende Bestandteil sein.

Begünstigt wird die Dunkelfärbung bzw. Schwärzung, wenn die Hornschicht zugleich stark eingefettet ist, wie beim Comedo. Das Licht hat einen großen Einfluß auf die aktive Reduktionswirkung der Hornsubstanz, welche immer besteht, nur im Dunkeln langsamer vor sich geht, als im Licht.

Ich habe mir erlaubt, diese Ausführungen etwas genauer zu zitieren, da die ganze Frage der Hornfarbe anscheinend verhältnismäßig wenig berücksichtigt wird, was zum Teil davon herrühren mag, daß in den klinischen, besonders aber in den histologischen Untersuchungen die Frage der Hornfarbe durch die des Pigments in den Hintergrund gedrängt wird. Ein etwas größeres Interesse haben für diese Frage die Lichtbiologien (Jesionek). Vom Standpunkt der Dermatoskopie verdient sie einiges Interesse. Vor allem machte sie sich vielfach recht unangenehm bemerkbar, indem sie die Durchsichtigkeit der Epidermis



oft bedeutend beeinträchtigte. Abgesehen von Hautstellen, die a priori eine dickere Hornschicht besitzen, bieten verschiedene Partien des Stammes und der Beugeflächen der Extremitäten manchmal in benachbarten Stellen oft große Differenzen in bezug auf die Durchsichtigkeit. Natürlich könnte sie trotzdem durch verschiedene Dicke der Hornschicht bedingt sein, aber auch die Hornfarbe gibt eine völlig ungezwungene Erklärung für diese Verhältnisse. Unter dem Dermatoskop war die Hornfarbe besonders deutlich an der Haut mit hellem Teint zu sehen, und zwar, was meine Beobachtungen anbelangt, meist in hellgelben oder grauen Streifen mit unscharfen Rändern. Daß hier keine Verwechslung mit dem eigentlichen melanotischen Pigment vorlag, konnte leicht durch die parallaktische Verschiebung festgestellt werden. Auch bei dunklerem Teint war die Hornfarbe oft deutlich zu erkennen, hier besonders wiederum um den Haartrichter. Die Hornmassen im Haartrichter, welche in Scheidenform das Haar oft ein beträchtliches Stück über die Hautoberfläche begleiten, weisen verschiedene Nuancen auf: von hellgelb bzw. grau bis schwärzlich. Diese Hornscheiden der Haarschäfte waren besonders gut an Fällen von Ichthyosis und Lichen pilaris zu sehen. Als selbstverständlich wird vorausgesetzt, daß die Untersuchungen vor und nach Reinigung mit Alkohol, Benzin bzw. Xylol stattfand. Bei halbwegs reinlichen Patienten war kein auffallender Unterschied zu beobachten. Die natürliche Farbe (Eigenfarbe) der Hornschicht dürfte aber wohl die der Schweißdrüsenausführungsgänge sein, welche bei sechzigfacher Vergrößerung als richtige Spiralen mit ziemlich regelmäßigen Windungen weißlich-grau erscheinen. Wie erwähnt, imponieren die Schweißporen bei vierzigfacher Vergrößerung als grau-weißliche Stäbchen. Der Comedo ließ sich an hellen, zarten Hautpartien oft ziemlich tief verfolgen, wobei unter Umständen die Farbennuancen von Dunkelschwarzem bis zum Hellgelben von der Oberfläche in die Tiefe ohne auffallende Übergänge zu beobachten waren.

Was das eigentliche (melanotische) Hautpigment betrifft, so decken sich unsere Befunde bezüglich der Verteilung desselben in der Hautdecke im großen und ganzen mit den allgemein bekannten Tatsachen: Am Stamm ist die Rückenfläche bedeutend dunkler pigmentiert als die Vorderfläche, heller sind die Seitenflächen, dann die Beugeseiten der oberen Extremitäten, die Innenflächen der Oberschenkel. Die Handteller und Fußsohlen erscheinen am hellsten. Der Bauch, besonders das Hypogastrium ist intensiver gefärbt, als die Vorderfläche des Brustkorbes. Hals und Gesicht schwankten so sehr in den Farbennuancen, daß sie kaum einer eingehenden Untersuchung unterworfen werden konnten; im Gesicht kam noch als störendes Moment die Hornfarbe in Betracht, die nur bei zarter Gesichtshaut das Hautpigment deutlicher zum Vorschein treten ließ. Die Brustwarze und der Warzenhof

fallen durch die verhältnismäßig intensivste Pigmentierung in der Regel am meisten auf; dennoch war ich recht oft überrascht, als ich bei manchen Personen z. B. am Hals eine intensivere Pigmentierung vorfand als im Warzenhof.

Die Beobachtungen stimmen mit den von vielen Autoren histologisch erhobenen Befunden, wie wir sie in der Zusammenstellung von G. Schwalbe kennen lernen.

Am interessantesten gestaltete sich jedoch die Untersuchung über Pigmentverteilung in einem bestimmten Hautbezirk innerhalb der Epidermisschicht. Wir wissen aus den Lehr- und Handbüchern — angesichts der fast unendlichen Pigmentliteratur mußte ich mich auf Handbücher und einige Monographien beschränken —, daß das melanotische Pigment in der Oberhaut vorwiegend in der Basalzellschicht sich findet; je nach der Intensität der Pigmentierung weisen auch die höheren Epidermisschichten, ja sogar die Hornschicht Pigmentansammlungen auf. Die schönsten Bilder findet man bei stark pigmentierten Individuen, besonders im Warzenhof. Man hat hier den Eindruck, als ob es mutatis mutandis das braune Bild vom Rete Malpighii wäre, wie es Rabl schildert: „Das Rete Malpighii stellt sich, von der Cutisseite aus betrachtet, als echtes Netzwerk dar, dessen Balken annähernd dieselbe Breite, dessen Lücken aber einen verschiedenen Durchmesser besitzen."

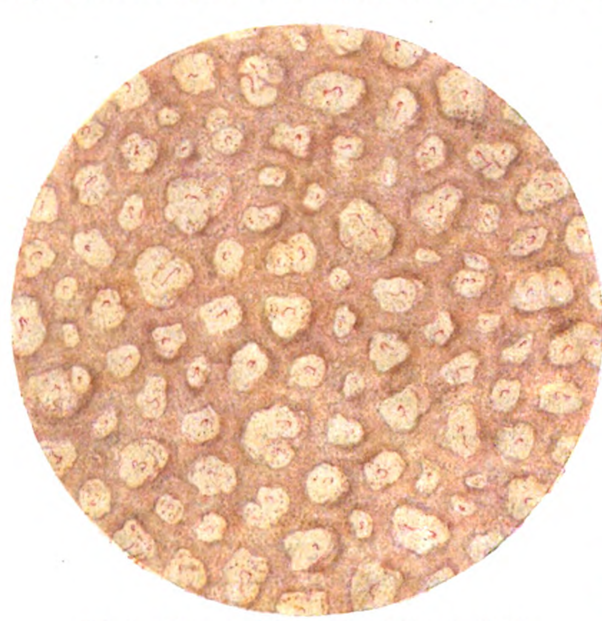


Abb. 1. Warzenhof (Pigmentverteilung), (60 : 1).

Das dermatoskopische Bild einer normalen, stark pigmentierten Haut macht den Eindruck eines mehr oder weniger feinmaschigen Netzwerkes, welches in einer bestimmten Tiefe parallel zur Oberfläche liegt (Abb. 1). Seine Lücken sind unregelmäßig rundlich, manchmal ovoid, selten polygonal, von verschieden großem Durchmesser. Die Balken des Netzwerkes, gegen die Lücken ziemlich scharf abgegrenzt, besitzen annähernd dieselbe Breite, nur an den Kreuzungsstellen nehmen sie an Breite oft beträchtlich zu. Die Farbe der Balken ist hell — bis dunkelbraun und zwar ist sie an den Rändern dunkler als gegen die Mitte zu; diese Dif-



ferenzen in der Verteilung des Pigments innerhalb des Balkens gehören zur Regel. Der Übergang von ganz dunklem Rande zur helleren Mitte ist allmählich. Über dem ganzen Netz ist außerdem das Pigment in Schollen, Streifen oder am häufigsten in Staubform zu sehen. Die Lageverhältnisse lassen sich bei 40facher Vergrößerung sofort überblicken, bei stärkerer mittels parallaktischer Verschiebung. Das staubförmige Pigment zieht ziemlich gleichmäßig über das ganze Netzwerk hinweg, ist aber selbstverständlich über den Lücken deutlicher zu sehen, als über den Balken. In der Mitte der Lücke ist sehr häufig ein Gefäß (Capillarschlinge) zu sehen, an zarten Hautstellen auch einzelne Zweige des subpapillären Gefäßnetzes, allerdings meist unscharf, ohne sichtbaren Kreislauf. Es bedarf keiner näheren Erörterung, daß das Netzwerk oft unvollkommen ist, woraus sich mannigfache Figuren, wie Ringe, Halbkreise, Bögen und Schleifen ergeben. Hervorzuheben wären noch die Schwankungen in bezug auf die Größe der Lücken und der Balken; oft sieht man ein feinmaschiges Netz mit unverhältnismäßig breiten Balken oder umgekehrt, weite Lücken, von schmalen Balken umgeben.

So macht das Gesamtbild den Eindruck, als ob sich das Pigment am dichtesten um die Papillen ansammeln würde. Dieser Eindruck wird noch durch den Umstand bekräftigt, daß an Hautstellen mit spärlichen oder sehr flachen Papillen das Pigment in der Regel ohne die geringste typische Anordnung in Staub-, Streifen- oder Schollenform in verschieden tiefen Epidermisschichten herumliegt. Zur Beobachtung der netzartigen Pigmentverteilung wurde eine ganze Reihe von dunkelpigmentierten Warzenhöfen bei Frauen mit sehr dunklem Teint, bzw. während der Gravidität oder nach der Entbindung herangezogen.

Die einfachste Erklärung dieser Pigmentanordnung in der Epidermis — die Beobachtung des Pigments in der Cutis stößt auf unüberwindliche Schwierigkeiten wegen der Unsichtbarkeit der Cutis-Epidermisgrenze unter dem Dermatoskop — besteht darin, daß die größte und dichteste Pigmentansammlung anscheinend in den untersten Schichten der Reteleisten stattfindet. Dafür spricht vor allem die eingangs erwähnte, auffallende Übereinstimmung des Baues des Rete Malpighii mit den dermatoskopischen Pigmentbildern, dann die von den Rändern gegen die Mitte zu abnehmende Färbung der Balken des Pigmentnetzes und schließlich die histologischen Befunde. So findet man in stark pigmentierten Hautstücken die dichteste Pigmentanhäufung in den Basalzellen der Reteleisten, die in der Regel am dichtesten in den tiefsten Partien ist, gegen die Seiten zu abnimmt und in den suprapapillären Epidermiszellen am spärlichsten zu finden ist (Abb. 2 u. 3). Das dermatoskopische Bild der intensivsten Randfärbung der Balken hängt eben von der stiegenartigen Übereinanderlagerung der mit Pigment gefüllten

Basalzellen in den Seiten der Reteleisten. Je nach der Intensität der Pigmentierung sind auch höhere Schichten der Epidermis mit Pigment gefüllt, was unter Umständen unter dem Dermatoskop den Eindruck einer gleichmäßigen Balkenfärbung hervorrufen kann. In den schwachpigmentierten Hautpartien findet man relativ viel Pigment in den Basalzellen der Reteleisten, fast keines in der suprapapillären Epidermis-

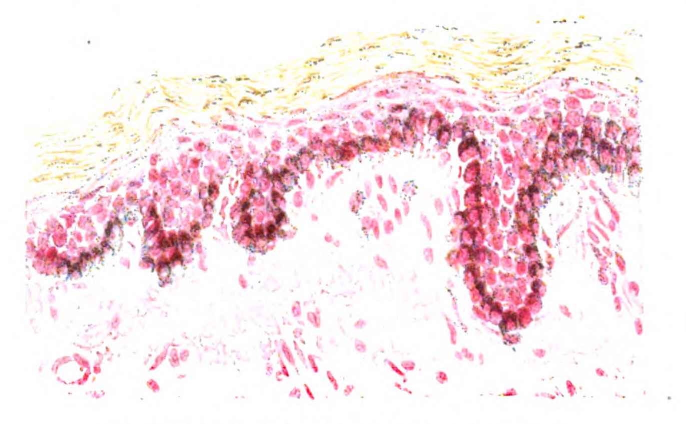


Abb. 2. **Histologisches Präparat einer Negerhaut.**

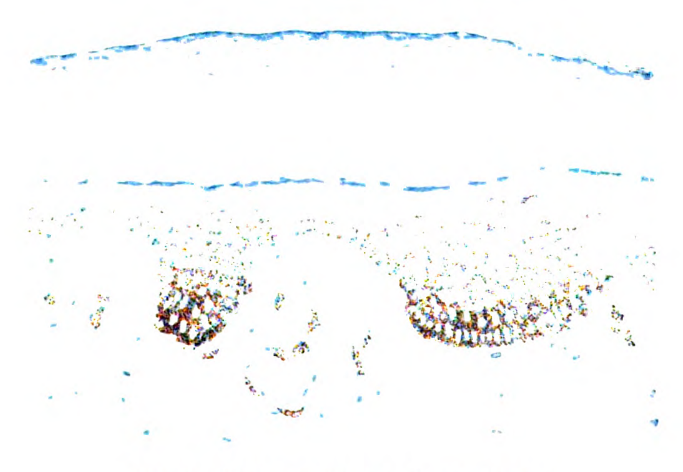


Abb. 3. **Gefrierschnitt einer Arsenmelanose.**

schicht. Am besten gelingen die Gefrierschnittpräparate nach kurzer Formalinfixierung; Levaditi gibt insoferne unsichere Resultate, als hier auch die sog. „farblosen Vorstufen des Pigments" (Lubarsch) mit imprägniert werden, andererseits wiederum das Pigment unter Alkoholfixierung leidet.

Die Erörterung der Frage, warum das Pigment zu dieser Art der Verteilung innerhalb der Epidermis neigt, gehört nicht in den Rahmen dieser Arbeit. Hier möchte ich nur betonen, was die Lichtbiologie —

und Pigmentforscher am meisten interessieren dürfte, daß dieser Teil der Keimschicht, der verhältnismäßig am tiefsten liegt, mehr zur Pigmentbildung — bzw. Aufnahme neigt, als dieser, welcher sich näher der Oberfläche befindet und hiermit auch eigentlich der Lichteinwirkung zugänglicher sein sollte. Uns kam es lediglich auf die Feststellung der soweit es uns bekannt ist, bisher nirgends erwähnten Tatsache an[1]).

Über die Verhältnisse bei pathologischen bzw. angeborenen Pigmentverschiebungen kann ich mir zur Zeit angesichts des nicht allzu reichlichen Materials noch kein endgültiges Urteil bilden. Auffallend war in einigen Fällen von Pigmentschwund gleichzeitiger Schwund der Capillarschlingen ohne dermatoskopisch nachweisbare Narbenbildung.

Dagegen wurden die Naevi einer etwas eingehenderen Untersuchung unterzogen. Bei wichtigeren oder nicht ganz eindeutigen Befunden wurde auch eine histologische Untersuchung vorgenommen.

Pigmentmäler (Naevi spili) boten an Stellen mit reichlichen Papillen das vorher beschriebene Bild der stark pigmentierten normalen Haut, manchmal wie im Warzenhof; an papillenarmen Stellen war das Pigment entweder ganz diffus schleierartig ohne mit den uns zur Verfügung stehenden Vergrößerungen differenzierbare Formen, oder in Streifen-, Schollen- und Staubform. Die Farbe des Pigments schwankte von hellgelb bis dunkelbraun. Die entsprechenden Gefäße wiesen keine Besonderheiten auf.

Naevi pilosi et pigmentosi (von derberer Konsistenz) zeigten sehr häufig mehrere Haare in einer Follikelmündung, meist von gleicher Dicke und Farbe. Hier fand man oft überraschend wenig Pigment, das etwa vorhandene war meist matt-grau, staubförmig, ab und zu in Schollen oder Ringen. Dagegen sah man oft unerwarteterweise zahlreiche Gefäße.

Die letzteren scheinen in den weichen Naevis eine besonders wichtige Rolle als Farbenkomponente zu spielen. Die weichen Naevi geben die buntesten Bilder, die dem Dermatoskop überhaupt zugänglich sind. Es sei hier gestattet, eine kurze Beschreibung von pigmentiertem, weichem Naevus zu bringen. Wenn wir einen weichen, molluskoiden

[1]) Hier sei nur auf die anatomischen Verhältnisse der oberflächlichen Cutisschicht hingewiesen, die vielleicht bis zu einem gewissen Grade diese Pigmentverteilung verständlich machen könnten: das Bindegewebe der Papille ist bedeutend lockerer und auch gefäßreicher als das der subpapillären Cutisschicht, besonders des Teiles um die tieferen Partien der Retezapfen (Abb. 3). So könnte man annehmen, daß das Pigment in der Basalzellschicht überall gleichmäßig und gleichzeitig entstehe, aber der Abbau bzw. der Abtransport durch das lockere und gefäßreichere Gewebe der Papille bedeutend leichter vor sich gehe, als durch das kompaktere, gefäßarme Bindegewebe in der Umgebung der Reteleisten. Dies ließe sich unter Umständen auch mit dem Dermatoskop mittels der dem Meirowskyschen Verfahren analogen Finsenbestrahlung (Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **42** u. **43**. 1906) feststellen.



beerenartigen Naevus ohne Aufhellung unter dem Dermatoskop betrachten, so fällt uns die zerklüftete, meist stark schuppende, silberweiß glänzende Oberfläche auf; die einzelnen Läppchen des drusenartigen Gebildes sind selten rund, in der Regel durch das nahe Aneinanderliegen an den Rändern abgeflacht, facettiert; sie variieren in bezug auf ihre Größe oft recht beträchtlich, so daß man manchmal über den ganzen Läppchenkomplex eine knopfartige Erhebung sieht, die das Vielfache des größten Läppchens der Umgebung beträgt. Die Furchen zwischen den Läppchen wechseln ebenfalls beträchtlich in bezug auf ihre Tiefe; sie enthalten häufig Schmutz- oder Hornmassen, die alle Farbentöne von silberweiß über hellgrau bzw. gelb bis dunkelbraun oder sogar kohlenschwarz besitzen können. Die Unterscheidung der Hornmassen vom Schmutz ist oft erst nach Reinigung mit Benzin möglich. Das melanotische Pigment fällt durch seinen Farbenreichtum auf, welcher aber erst nach der Aufhellung in seiner ganzen Pracht zum Vorschein kommt (Abb. 4). Auf dem hellen, rosaweißen Hintergrund erhebt sich der gelappte Tumor, welcher auch bei äußerst geringem Gehalt an Pigment oder Gefäßen viel dunkler erscheint als die Umgebung. Wie die Dermatoskopie in Übereinstimmung mit den histologischen Untersuchungen zeigt, hängt die Naevusfarbe vom Pigment, den Gefäßen und vom Reichtum an kernhaltigen, zelligen Elementen, den Naevuszellen, ab. Wenn man außerdem die Nuancen des Pigments berücksichtigt, die durch seine verschieden tiefe Lagerung im Gewebe noch weitere Variationen erfahren können, so hat man beiläufig einen Begriff von der Farbenpracht des Bildes. So sieht man z. B. eine Gruppe von Läppchen, in deren Mitte oft eine dicke Gefäßschlinge sitzt. Die Gefäßschlinge erscheint entweder lebhaft hellrot oder dunkelviolett, was vorwiegend von der kleineren oder größeren Entfernung von der Oberfläche abhängt. Die Schlängelung der Gefäße erinnert oft ganz an das Bild eines Gefäßnävus. Im Läppchen zerstreut, vorwiegend in seinen oberflächlichen



Abb. 4. Weicher Naevus, (40:1).

Schichten sieht man das hellgelbe bis dunkelbraune Pigment, welches fast ausnahmslos am dichtesten zu mehr oder minder großen Schollen in den peripheren Teilen des Läppchens in Ring- oder Bogenform um die hellere Mitte angesammelt ist. Das dunkelbraune bis kohlschwarze Pigment ist in Schollen oder Streifen angeordnet, welche verschiedenartige Figuren wie Schleifen, Bögen, Ringe und Sterne bilden und ebenso in den Läppchen als auch in den Furchen wahrzunehmen sind. In einzelnen Läppchen findet man schollenartiges, blau bzw. bläulichschwarz durchschimmerndes, auch meist ringförmig angeordnetes Pigment. Hier kann das Bild folgendermaßen aussehen: In der Mitte des Läppchens ein unscharf konturiertes, violettrotes, dickes Gefäß, von einem hellbraunen Hof umgeben; um diesen Hof zieht ein breiter, blauer Ring, vom Rand des Läppchens durch eine braune Zone abgegrenzt; in der entsprechenden Furche dunkelbraune, verschieden lange, schmale Streifen. Oft sieht man auch in den tieferen Gewebsschichten kohlschwarzes Pigment und zwar in derselben Höhe wie das manchmal danebenliegende blau durchschimmernde. Dieser scheinbare Widerspruch läßt sich leicht durch den Umstand erklären, daß über den schwarz durchschimmernden Pigmentpartikeln die am stärksten lichtbrechende Körnerschicht fehlt, oder daß sie über den blau durchschimmernden Teilen etwas verdickt ist. Allerdings erlebte ich in einem Fall mit einem bläulich durchschimmernden Pigmentsnaevus eine Enttäuschung: In Gefrierschnitten fand sich außer einer enormen Anhäufung von Zellnestern nur braunes, mäßig dichtes Pigment.

Hier möchte ich noch kurz erwähnen, daß einige Fälle, die als pigmentlose Naevi (sog. Naevi achromiques) gedeutet werden konnten, außer mehr oder minder deutlichem Pigmentschwund hier und da eine Verminderung der feinsten Gefäße (Capillarschlingen) aufwiesen, bei sonst völlig intakter Struktur der Hautoberfläche. Die geringe Zahl der Fälle gestattet keinen sicheren Schluß aus diesen Befunden zu ziehen. Auch der Einwand könnte leicht erhoben werden, daß es sich hier möglicherweise um die allerzartesten Narben handelt, was auch histologisch oft kaum zu entscheiden ist. Daß aber in den Narben eine Pigmentanhäufung stattfinden kann, beweisen die oft stark pigmentierten Pockennarben. In einem unserer Fälle war in den ziemlich tiefen Narben nach Pockenimpfung eine sehr intensive Pigmentansammlung zu sehen, sogar in Netzform; ähnliche netzartige Pigmentverteilung fand ich auch in pigmentierten Narben nach Röntgengeschwüren.

N a e v i v a s c u l o s i wurden bereits in der ersten Mitteilung kurz besprochen. Sie verdienen hier vorläufig kein größeres Interesse.

Dagegen gestaltete sich die Beobachtung eines Falles von sog. N a e v u s a n a e m i c u s V ö r n e r derart interessant, daß seine genauere Beschreibung gerechtfertigt erscheint.

Es handelte sich um eine 21 jährige Patientin, die die Klinik wegen sekundärer Syphilis und Gonorrhöe aufgesucht hat. Klinischer Befund lautete: Leucoderma nuchae, großfleckiges Exanthem, Plaques muqueuses, Papulae ad genitale. Haarfarbe brünett, dunkler Teint; am Rücken, besonders über den Schultern vereinzelte weiche, meist stark pigmentierte Naevi und Lentigines. Bei der ersten, allerdings flüchtigen Untersuchung wurde sonst nichts mehr festgestellt. Erst bei einer späteren Untersuchung, als die Pat. zu derselben zufällig etwas erregt mit einem Erythema fugax am Gesicht und Stamm erschienen ist, wurde im rechten Interscapularraum unmittelbar an der Wirbelsäule ein weißer Fleck bemerkt. Er war ungefähr 8 cm lang, bis 4 cm breit, von ovoider Form mit unregelmäßig zackigen Rändern. Seine Längsachse lag nicht ganz in der Spaltrichtung der Haut. In seiner unmittelbaren, scheinbar normalen Umgebung sah man linsen- bis erbsengroße ebenso weiße Flecke. Auffallend war, daß diese scheinbar normale Umgebung in einer mehr oder weniger 2—3 cm breiten Zone etwas mehr dunkelrot war, als das Erythema fugax des Nackens. Die Reizbarkeit der Hautgefäße war auch an anderen Körperstellen ziemlich beträchtlich. Pat. gab an, daß sie bereits im vierten Lebensjahr auf diesen Fleck aufmerksam gemacht wurde.

Nach mechanischer Reizung der betreffenden Hautpartie mit dem Finger, dann nach Abreiben mit Benzin-, Äther-, Xyloltupfern trat der weiße Fleck samt seinen Satelliten noch deutlicher hervor, indem er sich durch seine auffallende Blässe und scharfe Ränder von der lebhaft geröteten Umgebung abhob. Nach einer Reizung mit einem kalten Alkoholtupfer machte es den Eindruck, als ob die Blässe zugenommen hätte. Bei seitlicher Beleuchtung trat eine ziemlich deutliche Niveaudifferenz zum Vorschein, besonders im unteren Anteil des Herdes, welcher leicht eingesunken erschien. Unter Glasdruck verschwand der scharfe Rand vollständig, so daß die normale Hautpartie von der veränderten nicht zu unterscheiden war. Der gereizte Zustand hielt ziemlich lange an. Bei energischer mechanischer Reizung traten auch innerhalb der weißen Flecke einige kleine, unscharf begrenzte, zarte, hellrote Partien auf, die sich eben durch ihre helle Röte und ein verhältnismäßig rasches Verschwinden von den geröteten Partien der Umgebung unterschieden. Nach äußerst energischer Reizung konnte auf eine kurze Dauer eine ziemlich gleichmäßige Rötung erzielt werden, so daß der Fleck völlig verschwand.

Es handelte sich also klinisch um einen einwandfreien Fall von sog. Naevus anaemicus, wie ihn Vörner[1]) zum ersten Male 1906 beschrieben hat. Bald darauf folgten mehrere Veröffentlichungen, und zwar von Fischer[2]), Stein[3]), Seeger[4]), Bruner[5]), Vörner[6]), Naegeli[7]), Meirowsky[8]), Nanta und Lavau[9]). Es stellte sich heraus, daß diese Anomalie nicht zu den seltensten Fällen gehört. Es wurden auch eingehende funktionelle Untersuchungen vorgenommen. Stein

[1]) Vörner, dieses Archiv **82**.
[2]) Fischer, dieses Archiv **96**.
[3]) Stein, dieses Archiv **101**.
[4]) Seeger, Dissertation. Leipzig. 1908 (zit. nach Stein).
[5]) Bruner, Ikonographia Fasc. **7**. 1914.
[6]) Vörner, dieses Archiv **121**.
[7]) Naegeli, dieses Archiv **121**.
[8]) Meirowsky, Dermatol. Wochenschr. **63**, Nr. 35.
[9]) Nanta und Lavau, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1914 (ref. dieses Archiv **122**).

verwies auf das häufige gleichzeitige Vorkommen von Gefäßmälern, Naegeli beschrieb zwei Fälle von Naevus anaemicus bei Recklinghausenscher Krankheit, Meirowsky beschrieb einen Fall, der fast die gesamte Hautdecke ergriffen hatte und die „bisher nie beobachtete Vergesellschaftung mit zahlreichen Pigmentnaevis" aufwies. Bruner stellte fest, daß „die Naevusgefäße (des Naev. anaem.) auf äußere Reize nicht normal reagieren". So konnte er zwar an Naev. anaem. mittelst der Quarzlampe eine Dermatitis hervorrufen, die aber ohne Pigmentbildung verlief. Histologische Untersuchungen brachten nur in einem Fall von Vörner und in dem Falle von Seeger ein positives Resultat. Das wesentlichste dabei war der Befund, daß alle Gefäße (des oberflächlichen und des tiefen Netzes) einen capillären Charakter zeigten. Stein verzeichnet nur mit aller Vorsicht, er hätte den Eindruck, als wären in toto weniger Gefäße vorhanden, da es trotz immer wiederholter Durchsicht ganzer Schnittserien außerordentlich schwierig ist, sich über die Zahl der Gefäße ein objektives Urteil zu bilden, und gibt zu: „Auch wir konnten ein anatomisches Substrat, das uns das klinische Aussehen erklärt hätte, histologisch nicht finden." Alle anderen vorhandenen histologischen Befunde ergaben nichts von Besonderheit. So sahen sich die betreffenden Autoren veranlaßt, mehr oder minder gerechtfertigte Hypothesen aufzustellen. Jadassohn bezeichnet wohl mit Recht den Naevus anaemicus als Gegenstück der Hämangiome, „dessen Farbe unzweifelhaft nur durch den Blutmangel weiß ist". Am weitgehendsten sind wohl die Annahmen von Fischer, Bruner und Vörner. Fischer sieht hier „eine funktionelle dauernde nervöse Störung der Gefäßinnervation" oder „eine auf anatomischer Basis beruhende Veränderung an der Innervation der kleinsten Hautgefäße, die sich bisher der histologischen Bestätigung entzogen hat". Vörner glaubt (in seiner zweiten Arbeit), der Naevus anaemicus stelle eine umschriebene Partie der Haut dar, an welcher nur die Vasoconstrictoren ihren Einfluß üben, während die Vasodilatatoren vollkommen ausgeschaltet sind, ... eine dauernde Unterbrechung an irgendeiner Stelle der Reflexbahn. So wird er, allerdings etwas zaghaft, seiner ersten Annahme untreu, nach welcher er das Wesen dieser Veränderung darin sah, daß an Stelle der normalen Gefäße nicht „erweiterungsfähige" — dieses Beiwort ist nicht ganz glücklich angebracht — Capillaren vorhanden sind. Auch Bruner faßt diese Anomalie als eine Störung der Hautinnervation auf. Endlich nimmt Stein an, daß in den anämischen Stellen die Zahl der Gefäße vermindert sei; er habe es aber wirklich nicht konstatieren können. „Allein eine solche Konstatierung muß bei so kleinen nicht injizierten[1]) Präparaten auch recht schwierig sein." Außerdem hat er Schwierigkeiten mit der Frage, warum die in den

[1]) In der Originalarbeit nicht gesperrt.



weißen Flecken einmal entstandene Hyperämie so schnell wieder zurückgeht.

Hier kann nun das Dermatoskop insofern große Dienste leisten, als es nicht nur zur Untersuchung der „injizierten Präparate", wie sie die gefüllten Blutgefäße darstellen, sondern auch zur Beobachtung ihrer Funktion verwendet werden kann. Unsere dermatoskopische Untersuchung ergab hier folgendes:

Ohne Aufhellung: normale Oberflächenstruktur, keine Schuppung, Haare wie in der Umgebung.

Nach Aufhellung: Schon das Aufsetzen des Dermatoskops rief eine leichte Reizung der Hautgefäße hervor, so daß der Naevus sofort deutlich zum Vorschein kam, was sich beim Verschieben des Dermatoskops vom normalen ins veränderte Gebiet noch mehr steigerte. Dabei war (mit und ohne Glasdruck) der Übergang vom Dunkeln ins Helle vielleicht noch auffallender als klinisch-makroskopisch. Bei näherer Betrachtung konnte festgestellt werden, daß der weiße Fleck im großen und ganzen verhältnismäßig pigmentarm war: Ganz vereinzelt fanden sich hellgelbliche Streifchen, stellenweise sogar hellgraue Ringe, sonst erschien alles hell, fast weiß, bis auf die dunkleren Partien in den Haartrichtern, welche unscharf in die Umgebung übergingen (Hornfarbe). In der normalen Umgebung war das Pigment entschieden dichter, aber ihr dunkles Aussehen konnte unmöglich davon allein abhängig gewesen sein. Zu dieser dunklen Nuancierung trug vor allem der rötlich durchschimmernde Hintergrund des Gefäßnetzes bei. Die einzelnen Gefäßbalken dieses Netzes schienen eine beträchtliche Breite zu besitzen, wiesen einen deutlichen Kreislauf auf; es war aber kaum möglich zu entscheiden, ob sie bedeutend weiter waren, als die Gefäße an einer anderen normalen Hautstelle, mit anderen Worten: Unter dem Dermatoskop war es schwer zu entscheiden, ob die unmittelbare Umgebung des Naevus wirklich angiomatös verändert war, wie es klinisch durch ihre stärkere Schwellbarkeit im Vergleich zu anderen Hautpartien mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden konnte (Abb. 5). Die eigentlichen Capillarschlingen, die dem subpapillären Netze entspringenden, mehr oder minder vertikal verlaufenden, kurzen Papillengefäße waren ganz spärlich zu sehen. Im Naevus dagegen war das Gefäßverhältnis direkt umgekehrt: am hellweißen Hintergrund sah man äußerst selten einen Gefäßbalken des horizontalen Subpapillarnetzes, dagegen aber eine besonders zahlreiche Menge von scharf konturierten, sehr zarten Capillarschlingen meist mit senkrechtem Verlauf. An manchen Stellen waren sie beinahe so dicht wie am Handrücken, nur waren sie hier bedeutend dünner und länger. Auch der Blutkreislauf war sehr deutlich zu sehen und sah vollständig dem in den Capillarschlingen des Nagelfalzes ähnlich aus. Man hatte den Eindruck, als ob die Tiefeninspektion sehr



beträchtlich wäre, was im histologischen Befund — Mangel der Körnerschicht — seine Erklärung findet. Nach energischer Reizung änderte sich das Bild bis auf eine unter Umständen beträchtliche Erweiterung der Gefäße ganz unwesentlich; ab und zu traten vorher nicht wahrgenommene Schleifen oder horizontal verlaufende Anastomosen auf. Man konnte auch die Zusammenziehung der Gefäße auf ihren früheren Umfang beobachten. Nach äußerst energischer Reizung (tiefe Faltenfassung nach Fischer) trat klinisch eine von der Umgebung kaum zu unterscheidende gleichmäßige Rötung auf, dagegen war unter dem Dermatoskop außer der diffusen Rötung und noch stärker erweiterten

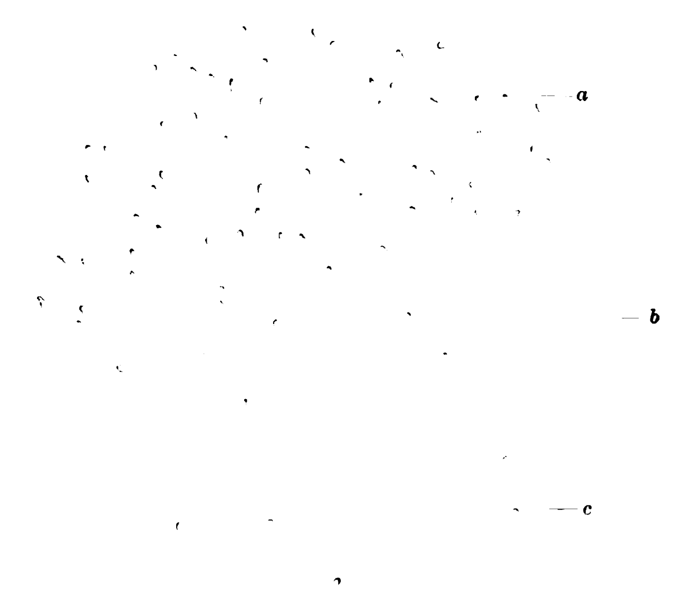


Abb. 5. Naevus anaemicus Vörner (nach Reizung).
a = Naevus; b = Zone der Teleangiektasien; c = normale Haut (60 : 1).

Schleifen nichts mehr zu sehen. Unter Glasdruck auf gereizter oder auch ungereizter Haut verschwanden in der Umgebung die meisten Gefäße, im Naevus ging nur die Erweiterung zurück. Auf nicht gereizter Haut war im Naevus kaum ein Einfluß des Glasdrucks auf die Schlingen wahrzunehmen, was zum Teil auf ihre tiefere Lagerung, vor allem aber anscheinend auf ihre solide, bindegewebige Umgebung zurückzuführen war, die unter Druck samt den Gefäßen zurückwich.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangte ein Hautstückchen vom oberen Rande des Naevus samt einem schmalen Saum normaler Haut. Nach Formalinfixierung wurden Gefrierschnitte, Paraffineinbettung und Levaditipräparate (nach meiner Ammoniak-Schnellmethode) gemacht. Färbung nach den üblichen Methoden.

Histologisch war der normale Saum vom Naevus nicht zu unterscheiden. Die Oberhaut wies eine hochgradige Parakeratose auf: eine



fast ununterbrochene, kernhaltige, kompakte Hornschicht, das Stratum granulosum fehlte bis auf eine Stelle in der Follikelmündung. Das Rete Malpighii nicht verbreitert, mit auffallend zahlreichen Mitosen fast in allen Zellreihen. In den Basalzellen mäßige Pigmentansammlung, und zwar nur in einigen Reteleisten, über den Papillenspitzen ist überhaupt kein Pigment zu sehen. In der Cutis in den Papillen wie auch in den tieferen Schichten dichte Bindegewebsfasern; ab und zu kernhaltige Zellzüge; am auffallendsten aber ist eine stellenweise sehr dichte Anhäufung von großen Mastzellen. Drüsen ohne Besonderheiten. An den Gefäßen konnte nichts von Besonderheit beobachtet werden: ziemlich zahlreiche Capillaren vom Durchmesser eines roten Blutkörperchens, auch die spärlichen weiteren Gefäße sahen wie Endothelrohre aus. Elastisches Gewebe schien stellenweise spärlich zu sein.

Wir wie aus dem histologischen Befunde sehen, läßt das Verhalten der Gefäße im histologischen Präparat keinen weitgehenden Schluß ziehen. Bis zu einem gewissen Grade entspricht er der Beschreibung von Vörner und Seeger. Auffallend ist nur die bisher nicht berichtete hochgradige Parakeratose, dann der Reichtum an großen Mastzellen, wie sie bei den Naevis, besonders bei den Gefäßmälern häufig beschrieben worden sind.

So kann man hier auf Grund des dermatoskopischen Befundes sagen, daß der Naevus anaemicus eine rein anatomische Gefäßmißbildung ist. Ihr Wesen besteht darin, daß, wie Vörner anfangs ganz richtig angenommen hat, statt normaler Gefäße sog. Capillargefäße vorhanden sind. Sie enthalten selbstverständlich weniger Blut als das normale Gefäßnetz, und reagieren auch anders auf äußere Reize als die Elemente desselben, was, abgesehen von ihrem anatomischen Bau, vielleicht auch von ihrer soliden Umgebung abhängt. Auch die Vermutung Steins ist gerechtfertigt, daß in den anämischen Stellen die Zahl der Gefäße vermindert sein dürfte. Ich würde eher sagen, die Gesamtkapazität der Gefäßrohre sei im Verhältnis zur Norm verringert. Unter dem Dermatoskop sahen wir in unserem Falle äußerst spärlich das subpapilläre Gefäßnetz, was vielleicht auf seine tiefere Verlagerung zurückzuführen wäre. Histologisch läßt es sich angesichts der Schrumpfung des Gewebes kaum beurteilen. Mit der Blutarmut dürfte auch die in unserem Falle histologisch festgestellte Ernährungsstörung der Epidermis zusammenhängen.



Beiträge zum klinischen Studium und der quantitativen Prüfung der Hautreaktion auf chemische Reize. II.

Über die chemische Hautreaktion bei peripheren und zentralen Lähmungen.

Von

Walter Schaefer.

(Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität Jena [Direktor: Prof. Dr. H. Berger].)

Mit 2 Textabbildungen.

In der Klinik läßt sich bei dem gewöhnlichen Gang der Untersuchung über die Empfindlichkeit der Haut kein Urteil abgeben. Doch ist es oft von wesentlicher Bedeutung, sich ein Urteil darüber zu bilden, ob man eine mehr oder weniger empfindliche Haut vor sich hat oder nicht. So besonders bei der Therapie der Dermatosen. Bei ihr zeigt sich dies oft erst im Laufe der Behandlung, in dem das Remedium eine unerwünschte Reaktion auch auf den die erkrankte Hautstelle umgebenden Hautpartien zur Folge hat. Die Feststellung der Empfindlichkeit der Haut vor Einleitung der Behandlung kann uns daher wichtige Fingerzeige für die Therapie geben, durch die sich unerwünschte Nebenerscheinungen vermeiden lassen.

Von gleicher vielleicht noch wesentlich größerer Bedeutung würde die Prüfung der Hautreaktion in der Gewerbehygiene sein. Nachdem I. H. Schultz durch seine Arbeit, auf die ich im folgenden ausführlich eingehen werde, nachgewiesen hat, daß Ekzemkranke eine gesteigerte Reaktion auf chemische Reize zeigen, wäre bei Arbeitern einer Fabrik, in der diese bei ihrer Arbeit dauernd chemischen Reizen ausgesetzt sind, systematisch eine Reaktionsprüfung anzustellen und später im Verlaufe der Zeit festzustellen, ob nicht gerade die Arbeiter an Dermatitis erkranken, die vorher eine erhöhte Hautreaktion gezeigt haben. Wäre dies der Fall, so könnten die Arbeiter vor Antritt ihrer Arbeit in solchen Fabriken auf die Stärke der Reaktion ihrer Haut untersucht werden. So könnten die Arbeiter selbst, indem man ihnen abriete derartige Arbeiten aufzunehmen, vor Ekzemen geschützt, den Fabriken Ausfälle an Arbeitskräften und den Krankenkassen erhebliche Krankengelder erspart werden.

Durch die von I. H. Schultz in seiner Arbeit: „Beiträge zum klinischen Studium und der quantitativen Prüfung der Hautreaktion

auf chemische Reize" angegebenen Methode läßt sich nun auf einfache und unschädliche Weise die Reaktion der Haut auf einen chemischen Reiz prüfen. Naturgemäß läßt sich hierbei nur feststellen, ob eine abnorme Empfindlichkeit der Haut im allgemeinen vorhanden ist. Nicht ausgeschlossen ist nach dieser Reaktionsprüfung natürlich, daß eine Idiosynkrasie gegen ein bestimmtes Mittel besteht, die sich erst bei Anwendung des speziellen Mittels zeigen kann.

Von einer Methode der Prüfung der Reizempfindlichkeit der Haut verlangt I. H. Schultz, „daß sie unschädlich, leicht anzuwenden, eindeutig in ihren Resultaten und empfindlich genug ist, um auch feinere Differenzen festzustellen". Um ein geeignetes Untersuchungsmittel zu finden, machte er zunächst vergebliche Versuche mit Chrysarobin, Pyrogallus, Crotonöl und anderen und fand schließlich im Acit. carbolicum liquefactum ein Prüfungsmittel, das diese Bedingungen erfüllte. Crotonöl, das anderen Autoren, wie z. B. Luithlen bei seinen Tierversuchen, auf die ich später noch kurz eingehen möchte, gute Dienste leistete, versagte, indem es bereits auf normalen Hautpartien ganz ungleiche Resultate lieferte. Auch weist schon Kreibich, der ebenfalls bei seinen Versuchen Crotonöl verwandte, auf die Gefahr einer tieferen Dermatitis bei Anwendung von altem Crotonöl hin.

Als Vorzug des Acid. carbol. liqu. führt I. H. Schultz ferner an, daß wir durch zahlreiche namentlich von chirurgischer Seite, Lewai, Disselhorst, Frickenhaus, Schujenenoff, Honsell, Rosenberger, Canestro u. a. ausgeführten Untersuchungen über die Art seiner Wirkung genau orientiert sind, die vor allem in einer Schädigung der Zirkulation besteht. „So tritt nach Berieselung des Gewebes mit verdünnter Carbolsäure zunächst eine Erweiterung der Venen auf (Disselhorst); bei Applikation auf die Haut (Rosenberger) wird zunächst den obersten Schichten Wasser entzogen, so daß sie durchlässiger werden und dem Mittel gestatten, direkt die Gefäße anzugreifen, die sich nach kurz dauernder Verengerung erweitern. Unter Verlangsamung der Strömung kommt es zu einer extravasalen Flüssigkeitsansammlung, die bei Applikation größerer Carbolsäuremengen zu einer dauernden Ernährungsstörung, zur Aufhebung der das Gift sonst beseitigenden Resorption und unter Bildung von Thrombosen zur Nekrose führt.

Diese schweren Erscheinungen treten nur bei Anwendung stärkerer Konzentrationen oder bei Anwendung von Dauerumschlägen über größeren Hautpartien auf, da die Carbolsäure in stärkeren Verdünnungen die Haut ungemein leicht passiert und zu einer tiefgreifenden schichtweise vordringenden Ätzung führt (Lewai).

Kleinere vorsichtig auf die Hornschicht applizierte Mengen führen nach Untersuchungen von Frickenhaus „zu einer lebhaften Mitosen-



bildung in der Stachelzellenschicht, die den geringen Defekt schnell wieder ausgleicht.“

Bei dem Auftragen der Carbolsäure ging I. H. Schultz in der Weise vor, daß er sie in Verdünnungen von 1—100% ohne jede Vorbereitung mit einer Normalplatinöse, die nur mit dem Ring in die Lösung eingetaucht wurde, flach und ohne Druck auf die zu untersuchende Haut auflegte, um so die Applikation möglichst quantitativ zu gestalten. So wurde immer mit Sicherheit die gleiche Menge in gleicher Ausdehnung auf die zu prüfende Hautstelle aufgetragen. Als Untersuchungsstelle benutzte er meistens symmetrische Punkte an den Oberarmen und beobachtete die Patienten bis zum Eintrocknen der Tropfen.

Bei den Versuchen zeigte sich zunächst bei Lösungen von 5% aufwärts eine leichte Rötung, die nach kurzer Zeit wieder verschwand. Nach 15—24 Stunden entwickelte sich je nach der Empfindlichkeit der Haut bei einer schwächeren oder stärkeren Lösung eine entzündliche Reaktion in Gestalt eines Erythems. Die normale Haut reagierte dabei bei einer 7,5 proz. Lösung schwach, bei einer 10 proz. stark positiv.

Als Ergebnisse seiner Untersuchungen führt I. H. Schultz an:

„1. Durch oberflächliches Auftragen von Acid. carbol. liqu. in 3% bis 20% Lösung in Aqu. dest. mittels Normalplatinöse auf die Haut läßt sich ein exakt dosierbarer chemischer Reiz applizieren, der nach 20 Stunden zu einer leicht erkennbaren Reaktion führt (Erythem).

2. Durch mehrfaches Auftragen jeder Verdünnung läßt sich erweisen, daß die kleinste reaktionsauslösende Dosis bei Prüfungsmengen von 3, 5, $7^1/_2$, 10 und evtl. 15 und 20% im allgemeinen genau an eine Verdünnung gebunden ist, so daß sich die Reizbarkeit der Haut zahlenmäßig scharf ablesen läßt.

3. Konstante Unterschiede der Empfindlichkeit der Rumpf- und Extremitätenhaut, sowie der Haut in verschiedenen Lebensaltern des Menschen sind mit dieser Methode nicht darstellbar.

4. Die Mehrzahl der Luetischen zeigt eine normale Hautreaktion ($8^1/_2$ + 0, 10 + +).

5. Normale Hautstellen Ekzemkranker zeigen in vielen Fällen deutliche Steigerung der Hautempfindlichkeit (bis 5 ++).

6. Normale Hautstellen Psoriasiskranker zeigen im allgemeinen eine Herabsetzung der Hautempfindlichkeit (10 ++); abweichend verhielt sich nur ein auch therapeutisch atypischer Fall. Gewöhnung kommt nur für eine Minderzahl von Fällen als Deutung in Frage.

7. Von fünf Fällen von Vitiligo zeigten drei Sensibilitätsstörungen und Differenzen in der Hautreaktion auf dem Gebiete des Herdes, zwei andere zeigten beides nicht.

8. Ganz extrem herabgesetzte Hautreaktion mit zum Teil atypischen Reaktionsbildern ergab ein Fall von Dermatitis herpetiformis.

9. In manchen Fällen allgemeiner Konsumption scheint die Hautreaktion verändert, meist im Sinne der Verminderung der Empfindlichkeit.

10. Die Disposition zur Urticaria factitia geht nicht notwendig mit einer erhöhten chemischen Reizempfindlichkeit einher."

Sehr viele Erkrankungen des Nervensystems sind nun in ihrem Verlauf von Erkrankungen der äußeren Haut begleitet, die in der nervösen Erkrankung ihre Grundlage haben. Auf die verschiedenen Arten der Hautveränderungen, die Theorien über ihre ursächliche Entstehung bei den verschiedenen Schädigungen des Nervensystems soll hier nicht näher eingegangen werden. Doch wäre es von großem Interesse zu wissen, wie sich die Haut bei Schädigungen des peripheren und zentralen nervösen Apparates auf chemische Reize im Vergleich zur normalen Haut verhält.

Auf Anregung von Herrn Prof. Schultz und unter seiner Anleitung habe ich deshalb an einzelnen Fällen diese Reaktionsprüfung nach der von ihm angegebenen Methode vorgenommen. Doch bevor ich auf die Ergebnisse der Untersuchungen näher eingehe, möchte ich noch einen kurzen Überblick über die wichtigsten anderweitigen ähnlichen Untersuchungen der Reaktion der Haut auf chemische Reize geben.

Die ersten Versuche ähnlicher Art sind vom älteren Hebra angestellt worden. Er rief durch wiederholte Applikation von Crotonöl an gleicher Hautstelle eine Dermatitis hervor, die sich je nach der Häufigkeit der Wiederholung des Auftragens von Crotonöl in einer leichteren oder schwereren Entzündung äußerte und bei der bei häufigerem Reiz auch Hautpartien in der Umgebung der Reizstelle, die nicht mit dem Crotonöl in Berührung gekommen waren, erkrankten. Er bezeichnete diese Entzündung als „Ekzem" und wollte durch seine Versuche beweisen, daß „Ekzeme eine geschlossene Krankheitsgruppe bilden, durch äußere Einflüsse als rein lokale Krankheitserscheinungen artifiziell zu erzeugen sind und nicht immer den Ausdruck einer allgemeinen Dyskrasie darstellen".

Kreibich weist in seinen Arbeiten unter anderen eine Veränderung der Hautempfindlichkeit bei Leukoderma und Vitiligo nach, indem bei Applikation von Crotonöl die Leukodermaflecke und das Vitiligozentrum unterempfindlich, die umgebende Haut, resp. bei Vitiligo der hyperpigmentierte Rand gegen den angewandten Reiz überempfindlich waren.

Entsprechend dieser veränderten Empfindlichkeit der Haut fand Königstein Sensibilitätsstörungen bei Vitiligo und Leucoderma syphiliticum.

Stein konnte durch seine Untersuchungen die klinische Beobachtung bestätigen, daß nach Abklingen einer Dermatitis, die durch eine reizende Substanz hervorgerufen ist, die Haut gegen diese weniger empfindlich



ist, indem er durch monatelange Anwendung eines Reizmittels in langsam steigenden Konzentrationen erreichte, daß diese starken Dosen dann keine Entzündung auf der Haut hervorriefen, wie sie es sonst getan haben würden.

Durch Injektion von Eigenserum, Eigenblut oder, wo dieses versagte, von Natrium nucleinicum erzielte Spiethoff eine Herabsetzung der Empfindlichkeit der Haut gegen äußere Reize, so daß z. B. bei einem Fall von Psoriasis, der vorher auf Chrysarobin mit heftigen Hautentzündungen reagierte, dieses dann reaktionslos vertragen würde.

Sehr eingehend hat sich mit der Veränderung der Empfindlichkeit der Haut gegen chemische Reize Luithlen in interessanten Studien an Tieren beschäftigt. Zu den Versuchen eignen sich nach seinen Erfahrungen am besten junge Tiere, und zwar Katzen. Er rief bei den Tieren durch Gaben von Salzsäure, oxalsaurem Natron, Calciumchlorid, sowie durch einseitige Ernährung mit Hafer oder Grünfutter Stoffwechselstörungen hervor. Sodann wurde die Haut der Tiere, nachdem sie 24 Stunden vorher in Narkose rasiert war, mit Terpentin, Campher oder Crotonöl in verschieden starken Konzentrationen gereizt und gab je nach der vorhergehenden Behandlung eine ganz verschiedene Reaktion. Zusammenfassend schließt Luithlen aus seinen Untersuchungen:

„Trotz der Verschiedenheit der menschlichen von der tierischen Haut kann man auch in der Dermatologie experimentell am Tiere arbeiten.

Die Hautreaktion ist abhängig vom Chemismus des Organismus.

Sowohl Säuerung, als Zufuhr von oxalsaurem Natron erhöhen die Reaktionsfähigkeit der Haut, während Kalkanreicherung die entzündlichen exsudativen Vorgänge herabsetzt. Auch verschiedene Ernährung ändert die Empfindlichkeit der Haut gegen äußere Reize. Die Ursachen all dieser Erscheinungen dürften auf einer Vermehrung der Ausscheidung der Alkalien beruhen; bei der Ernährung dürfte auch die verschiedene Zufuhr von Kalk eine Rolle spielen. Die Ursache der erhöhten Reaktion liegt in einer Veränderung der Haut, welche bei chronischem Verlaufe zu einer dauernden wird."

In einer anderen Arbeit weist Luithlen eine Herabsetzung der Hautempfindlichkeit bei Tieren durch Einspritzung artfremden und artgleichen Serums nach.

In einer Sitzung der Wiener Derm. Gesellschaft zeigte er, daß bei Katzen nach Exstirpation der Schilddrüse eine Änderung der Reaktion der Haut gegen entzündungserregende Reize sich findet. Zwar wurde durch die Operation die Reizbarkeit der Haut nicht direkt erhöht, doch riefen nach Exstirpation der Schilddrüse gleiche Reize bedeutend schwerere Entzündungen der Haut hervor und ihre Ausheilung war eine viel langsamere. In diesem Zusammenhange wäre an eine bekannte chirur-



gische Beobachtung zu erinnern, daß schlecht heilende Frakturen oft mit leichter Schilddrüsenmedikation eine auffallende Besserung der Callusbildung zeigen, obwohl hier wie bei allen Schilddrüsenversuchen die Entscheidung zwischen spezifischer Schilddrüsenwirkung und reiner Jodwirkung offengelassen werden muß.

Neuerdings gibt Bruck nach einem Referat in dem Archiv für Derm. und Syph. eine einfache Methode an, „um den Säuregrad der Hautoberfläche zu messen und versucht eine Messung der Reduktionskraft der Haut". Die Arbeit selbst war mir leider nicht zugänglich.

Beobachtungen.

Die Versuche wurden nach der von I. H. Schultz angegebenen und oben ausführlich besprochenen Methode mit Acid. carb. liqu. in 5, $7^1/_2$, 10 und 15% Lösung ausgeführt, von denen die 10 und 15% Lösung vor ihrer Anwendung durchgeschüttelt werden muß. Letztere wurde jedoch nur dann angewandt, wenn bei geringeren Verdünnungen keine oder nur eine undeutliche Reaktion entstand. Von jeder Lösung wurden auf das zu untersuchende Hautgebiet je 3 Tropfen, an den Händen und im Gebiet des N. ulnaris und N. radialis je nur 2 Tropfen mit einer Normalplatinöse aufgetragen, um wegen des beschränkten Raumes ein Zusammenfließen der Tropfen zu vermeiden. Die Untersuchung wurde bei allen Patienten soweit als möglich systematisch auf beiden Seiten an der Schulter, dem Unterarm, der Hand, Brust, dem Bauch, Oberschenkel, Unterschenkel und Fuß durchgeführt und in vielen Fällen wiederholt. Die Patienten wurden bis zum Eintrocknen der Tropfen beobachtet.

Der Verlauf der Reaktion war ungefähr folgender:

Ungefähr 3 Minuten nach Auftragen der Carbolsäurelösung zeigte sich bei allen Konzentrationen eine umschriebene mehr oder weniger starke Rötung, die auf die Applikationsstelle lokalisiert war. Nur bei wenigen Fällen zeigte sich auch eine Rötung in der ganzen Umgebung, und zwar interessanterweise häufig bei Menschen mit sehr lebhaftem vasomotorischen Nachröten. Es ist dies wohl durch die spezielle Wirkung der Carbolsäure auf das Gefäßsystem begründet, wie die Arbeiten von Rosenberger und Disselhorst zeigen, die natürlich bei einem leicht erregbaren vasomotorischen Nervensystem eine stärkere sein wird. Die Rötung in der Umgebung verblaßte jedoch nach kurzer Zeit wieder. An stärker verhornten Stellen, wie z. B. an den Händen und auch in einzelnen Fällen an den Füßen trat an Stelle der Rötung entsprechend den aufgetragenen Tropfen, eine scharf umschriebene schneeweiße Verfärbung der Haut mit gerötetem Rand ein. Abgeschabte Teile dieser weißen Stellen gaben im mikroskopischen Bild keinen wesentlichen Unterschied gegen abgeschabte mit Carbolsäure nicht in Berührung gekommene normale Hautstellen. Nach 7—10 Minuten trat dann bei

der 10%-Lösung sehr häufig, bei $7^1/_2$% in einzelnen Fällen der Applikationsstelle entsprechend eine Quaddel auf, der Urticariaquaddel ähnlich, die sich in den nächsten Stunden zurückbildete. Im Verlauf der folgenden 24 Stunden verblaßten je nach der Reaktionsstärke der Haut die Reaktionsstellen, die mit geringeren Konzentrationen betupft waren, während sich aus den anderen eine entzündliche Reaktion in Gestalt eines Erythems entwickelte. In den nächsten Tagen wurden die Flecken tiefbraun und verschwanden nach 8—14 Tagen durch Abschuppung. Nach 24 Stunden wurde das Ergebnis abgelesen. Hatte sich an allen drei Applikationsstellen ein Erythem entwickelt, so wurde die Reaktion als ++ bezeichnet; war es nur an einer oder zwei Stellen

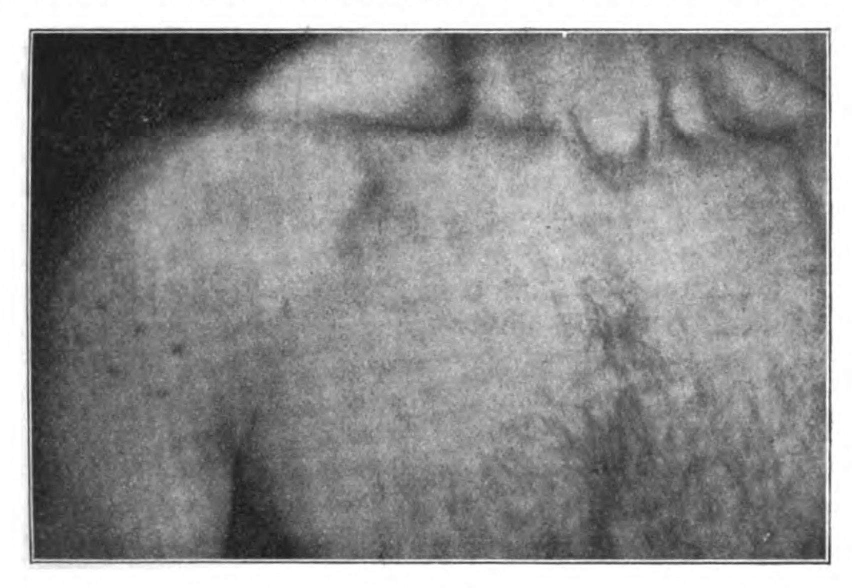


Abb. 1.

aufgetreten als 0+ an keiner als 0. Unterschiede von nur 0 und 0+ oder 0+ und ++ in derselben Konzentration wurden, wenn sie nicht mehrfach auftraten, weil sie im Bereich der Fehlergrenze liegen, als Unterschiede in der Reaktionsempfindlichkeit nicht verwertet. Die Ergebnisse der Frühreaktion wenige Minuten nach dem Auftragen der Tropfen sind für die eigentliche Reaktionsprüfung unverbindlich und nicht zu verwerten, da sich oft zeigte, daß Patienten, die zunächst stark reagierten, nach 24 Stunden nur eine schwache Reaktion zeigten und umgekehrt.

Wie auch I. H. Schultz angibt, wurden konstante Unterschiede in der Reizempfindlichkeit verschiedener normaler Hautstellen desselben Patienten nicht gefunden. Nur reagierten die Hände und bei einzelnen Fällen auch die Unterarme und Füße besonders bei Arbeitern wohl infolge stärkerer Verhornung schwächer. Eine normale Hautreak-

tion auf $7^1/_2$- und 10%-Lösung an der Schulter ist in Abbildung 1 beigefügt.

Unter den untersuchten Patientinnen war auch eine Frau mit vollständiger Halbseitenlähmung infolge Apoplexie und Kachexie, die etwa 36 Stunden nach Anstellung der Hautreaktion starb. Bei der Sektion hatte Herr Professor Rössle die Liebenswürdigkeit, mir einzelne Reaktionsstellen einer 10%-Lösung zur mikroskopischen Untersuchung zur Verfügung zu stellen und sie dann auch selbst mikroskopisch zu untersuchen. Es fanden sich folgende pathologisch-anatomische Veränderungen: An den Prüfungsstellen ist entsprechend der Applikation der Carbolsäuretropfen die Epidermis zugrunde gegangen. An einzelnen Stellen sind noch die letzten basalen Reste der Epidermis mit Kernfärbung zu sehen, aber die Kerne sind vollständig pyknotisch. Dieses ist besonders am Rande der Reaktionsstellen der Fall. Die Epidermis ist wie ein toter Sequester abgehoben. Dieses kann jedoch auch ein Kunstprodukt sein, da in der Klinik nie eine Blasenbildung beobachtet wurde. In den basalen Teilen der vollständig abgestorbenen Epidermis sind im Bereich der Säurewirkung braune Pigmentschollen sichtbar. Das Stratum corneum ist aufgefasert.

Die obersten Schichten der Cutis haben ihre fibrilläre Struktur verloren und sind in der Eosinfärbung rötlich homogenisiert.

Die feineren Cutisgefäße zeigen infolge der Emigration der Leukocyten eine zellige Ummantelung. Die Emigration selbst ist sichtbar. Im Inneren der Gefäße findet sich eine Hyperleukocytose. Die entzündliche Infiltration beschränkt sich aber auf die Gefäßumgebung. In den Capillaren und Präcapillaren liegen die Erythrocyten an manchen Stellen dicht gedrängt und sind unter Zerfall und Verschlierung aus ihnen ausgetreten.

Die tieferen Cutisschichten zeigen keine Veränderung.

Bei der Entscheidung, ob ein Einfluß von organischen Störungen des Nervensystems auf den Ausfall der Hautreaktion besteht, gingen wir so vor, daß an einem großen klinischen und normalen Material besonders eingehend Fälle von peripheren und zentralen Lähmungen geprüft wurden, auf die in folgendem näher eingegangen werden soll.

Die Ergebnisse wurden nach folgendem Schema geordnet:

I. Zentrale Lähmungen	a) ohne	Sensibilitätsstörungen	
	b) mit	,,	,,
II. Periphere Lähmungen	a) mit	,,	,,
	b) ohne	,,	,,

Diese Einteilung wird besonders dadurch nahegelegt, daß der in seinem Wesen noch unklare „trophische" Einfluß des Nervensystems zweifellos in naher Beziehung zur Sensibilität steht. Es sei nur an die



mutilierende Syringomyelie, an die Häufigkeit trophischer Hautveränderungen bei Herpes zoster (Trigeminus, Intercostalneuralgie), bei Tabes (mal perforant) und bei schmerzhafter Medianusneuritis erinnert. Das schwierige Problem der sog. neurotischen Hautgangrän und angrenzender Störungen bei Neurosen soll in dieser Mitteilung nicht berücksichtigt werden.

Ich möchte nun kurz einzelne Fälle[1]) nach obigem Schema geordnet aufführen, bei jedem einzelnen Fall das Reaktionsergebnis mitteilen und am Schluß jeder Gruppe die Reaktionsergebnisse noch einmal zusammenfassen.

I. Zentrale Lähmungen.

a) Ohne Sensibilitätsstörungen.

1) Zwei Fälle von amyotropischer Lateralsklerose.

a) A. (M. Kl.) 42 Jahre alt, Ernährungszustand: mäßig. Motilität: rechtes Bein völlig spastisch gelähmt. Spastische Parese der Extensoren und Flexoren der rechten Hand. Leichte Krallenhandstellung. Finger können nicht ganz gestreckt werden.

Reflexe: Patellarreflex beiderseits schwer auslösbar. Achillesreflex + =. Babinski + =. Fußklonus rechts.

Sensibilität: o. B. Vasomotorisches Nachröten: lebhaft. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis: Die Reaktion zeigte keine deutlichen, außerhalb des Bereichs der Fehlergrenzen liegende Unterschiede zwischen den gelähmten und gesunden Extremitäten und dem Rumpf. Sie war normal auf $7^1/_2$%-Lösung 0 + bis + + auf 10% + +.

b) B. 39 Jahre alter Mann, Ernährungszustand: leidlich. Motilität: Spastische Paraparese der Arme. Leichter Spasmus beider Beine. Beginnende Bulbärerscheinungen.

Reflexe: Patellarreflexe stark gesteigert, Babinski beiderseits + =.

Sensibilität: o. B.

Vasomotorisches Nachröten: normal. Keine Hauterkrankungen.

Reaktionsergebnis: Es fanden sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den stärker gelähmten Armen, den schwächer gelähmten Beinen und dem übrigen Körper. Die Reaktion war normal.

2. Zwei Fälle von multipler Sklerose.

a) C. 30 Jahre alter Mann. Ernährungszustand: gut. Motilität: Leichte spastische Parese des linken Beines. Vorübergehend leichte subjektive Bewegungsstörungen in der linken Hand.

Reflexe: Bauchdeckenreflex: — =. Babinski: + =.

Sensibilität: o. B.

Vasomotorisches Nachröten: Sehr lebhaft.

Haut: o. B.

---

[1]) Die Fälle stammen, soweit unbezeichnet, aus der psychiatrischen Klinik, die mit (M. Kl.) bezeichneten aus der Med. Klinik, die mit (Ch. Kl.) bezeichneten aus der chirurgischen Klinik.



Reaktionsergebnis: Auf 5%-Lösung beiderseits 0.

	$7^1/_2$%	10%
Schulter beiderseits	0	++
Unterarm beiderseits	0	++
Hand r.	0	++
„ l.	0 +	++
Brust, Bauch beiderseits	0 +	++
Oberschenkel beiderseits	0 +	++
Unterschenkel r.	++	++
„ l.	0 +	++
Fuß r.	0 +	++
„ l.	++	++

Die Hautreaktion ist im allgemeinen herabgesetzt. Das Ergebnis der Reaktion ist nicht einwandfrei. Es widersprechen sich die Ergebnisse an Unterschenkel und Fuß; die Unterschiede sind sehr gering; sie liegen innerhalb der Fehlergrenzen.

b) D. 23 Jahre alter Mann. Ernährungszustand: gut. Motilität: Funktionelle Unterbenutzung des linken Armes und Beines bei sicheren organischen Ausfallserscheinungen.

Reflexe: Babinski links +. Bauchdeckenreflex: links herabgesetzt. Nystagmus, Sprachstörungen.

Sensibilität: o. B. Haut: o. B. Vasomotorisches Nachröten: sehr lebhaft.

Reaktionsergebnis: Die Reaktion ist auf beiden Seiten gleich stark, normal. Nur im Bereich des herabgesetzten Bauchdeckenreflexes ist sie im Vergleich zur anderen Seite leicht verstärkt ($7^1/_2$% rechts: 0 +, links ++).

3. Ein Fall von Lues cerebri mit Hemiparese links infolge Apoplexie.

Frau E. (M. Kl.) 45 Jahre alt, Ernährungszustand: mittel. Motilität: Linker Arm und linkes Bein spastisch paretisch. Reflexe: links gesteigert. Babinski: links angedeutet.

Sensibilität: o. B. Haut: o. B. Vasomotorisches Nachröten: herabgesetzt.

Reaktionsergebnis:

	$7^1/_2$%	10%
Schulter l.	++	++
Unterarm und Hand l.	0 +	++
Bauch r.	0 +	++
„ l.	++	++
Oberschenkel r.	0 +	++
„ l.	++	++
Unterschenkel r.	++	++
„ l.	0 +	++
Fuß r.	0 +	++
„ l.	++	++

Die Reaktionsprüfung war am rechten Arm wegen einer Entzündung nicht möglich.

Die Reaktion ist normal. Am Bauch und den unteren Extremitäten scheint die Reaktion, abgesehen vom Unterschenkel, wo es umgekehrt ist, auf der gelähmten Seite zu überwiegen.

4. Ein Fall von Paralysis agitans mit ausgesprochener stärkerer Beteiligung der linken Seite.

F., 46 Jahre alt. Ernährungszustand mäßig.

Motilität: Typische Störungen besonders links. Dauernde Kaubewegung der Kiefer.

Sensibilität: o. B. Haut: Psoriasis. Vasomotorisches Nachröten: herabgesetzt.

Reaktionsergebnis: Die Hautreaktion ist auf beiden Seiten gleich und normal.



Die mitgeteilten Befunde zeigen, daß eine konstante Veränderung der Hautreaktion nicht nachweisbar ist. Die kleinen nicht gleichmäßig auf eine Körperseite lokalisierten Unterschiede liegen im Bereich der Fehlergrenzen.

Die Prüfung der Hautempfindlichkeit auf chemische Reize ergibt also bei zentralen Lähmungen ohne Sensibilitätsstörungen in guter Übereinstimmung mit der Seltenheit trophischer Störungen der Haut bei diesen Affektionen keine gesetzmäßigen Veränderungen.

b) Zentrale Lähmungen mit Sensibilitätsstörungen.

1. Ein Fall von multipler Sklerose.

G., 26 Jahre alt. Ernährungszustand: gut.

Motilität: Parese des linken Beines.

Reflexe: Patellarreflex links stärker. Babinski: beiderseits ++. Bauchdeckenreflex: beiderseits —.

Sensibilität: Bauch: Anästhesie, Analgesie, Thermanästhesie. Herabsetzung des Gefühls für Berührung und Schmerz an beiden Beinen, für Temperatur an beiden Unterschenkeln, besonders links. Vasomotorisches Nachröten: normal. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis:

	$7^1/_2$%	10%
Schulter beiderseits	0 +	0 +
Unterarm beiderseits	0	++
Bauch beiderseits	++	++
Oberschenkel beiderseits	0	++
Unterschenkel beiderseits	0	++
Fuß r.	0	++
„ l.	0	0 +

Die Reaktion ist im allgemeinen am ganzen Körper herabgesetzt. Am Bauch im Bereich der vollständigen Aufhebung der Sensibilität ist sie deutlich verstärkt. Eine Differenz zwischen den ebenfalls sensibel gestörten unteren Extremitäten und dem übrigen Körper besteht nicht.

2. Zwei Fälle von spastischer Lähmung infolge Kopfschusses.

a) H., 24 Jahre alt. Ernährungszustand: gut.

Kopfschuß am 23. III. 1918.

Motilität: schwere spastische Parese beider Beine und des rechten Armes, mit Überwiegen des rechten Beines. Reflexe: stark gesteigert. Babinski: + =.

Sensibilität: geringe Hypalgesie und Hypästhesie beider Beine und des rechten Armes. Vasomotorisches Nachröten: sehr lebhaft. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis:

	$7^1/_2$%	10%	15%
Oberarm r.	0 +	++	
„ l.	++	++	
Unterarm r.	0	0 +	
„ l.	0 +	++	
Hand: ulnaris, radialis beiderseits	0	0	++
Bauch beiderseits	++	++	
Oberschenkel beiderseits	0 +	++	
Unterschenkel r.	0	++	
„ l.	++	++	
Fuß beiderseits	0 +	++	



Die Reaktion ist auf der gesunden Seite am Arm stärker, ebenso an der unteren Extremität am Unterschenkel auf der weniger geschädigten Seite.

b) J., 25. Jahre alt. Ernährungszustand: gut.

Kopfschuß 5. IX. 1916.

Motilität: Spastische Parese des linken Armes und beider Beine (links stärker).

Reflexe: Patellarreflexe gesteigert. Babinski: links +.

Sensibilität: Auf der ganzen linken Seite geringe Hypästhesie und Hypalgesie. Vasomotorisches Nachröten: sehr lebhaft. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis:

	7½%	10%
Schulter beiderseits	+ +	+ +
Unterarm beiderseits	+ +	+ +
Hand beiderseits	0 +	+ +
Bauch beiderseits	+ +	+ +
Oberschenkel beiderseits	+ +	+ +
Unterschenkel r.	0 +	+ +
„ l.	+ +	+ +
Fuß r.	0 +	+ +
„ l.	+ +	+ +

An den Armen findet sich kein Unterschied der Reaktion zwischen der gelähmten und nichtgelähmten Seite. An den Beinen überwiegt die Reaktion an dem auch sensibel geschädigten Bein ein wenig.

3. Ein Fall von Lues cerebri.

K., 29 Jahre alt. Ernährungszustand: mittel.

Motilität: Spastische Parese des rechten Armes und Beines.

Patellarreflex: rechts gesteigert.

Sensibilität: leichte Hypästhesie der rechten Seite.

Vasomotorisches Nachröten: normal. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis:

	7½%	10%
Schulter r.	0 +	+ +
„ l.	+ +	+ +
Brust beiderseits	0 +	+ +
Bauch r.	+ +	+ +
„ l.	0 +	+ +
Unterarm beiderseits	+ +	+ +
Hand ulnaris r.	0 +	+ +
„ „ l.	+ +	+ +
Hand radialis beiderseits	0 +	+ +
Oberschenkel beiderseits	0 +	+ +
Fuß r.	0	0 +
„ l.	+ +	+ +

Die Reaktion ist an der Schulter, am Fuß und an der Hand im Gebiet des N. ulnaris auf der gesunden Seite stärker; am Bauch überwiegt die Reaktion der kranken Seite. Am übrigen Körper finden sich keine Unterschiede zwischen gesunder und kranker Seite.

4. Ein tabisches Bild mit Xantochromie des Liquor. (Tabes? Tumor?)

L., 40 Jahre alt. Ernährungszustand: mittel.

Motilität: Parese des rechten Fußes mit Cyanose.

Reflexe: Patellarreflex rechts mehr als links herabgesetzt. Achillesreflex —.



Sensibilität: Hypästhesie: rechts: ganzes Bein, links: Unterschenkel und Fuß. Hypalgesie: beide Unterschenkel und Füße.

Die Gelenkempfindung fehlt an den Zehen. Keine Blasenstörungen. Vasomotorisches Nachröten: sehr lebhaft. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis:

	5%	7½%	10%
Schulter beiderseits	0 +	++	++
Unterarm beiderseits	0 +	++	++
Brust beiderseits	0 +	++	++
Oberschenkel r.	0 +	++	++
„ l.	0	0 +	++
Unterschenkel r.	0 +	++	++
„ l.	0	0 +	++
Fuß r.	0	0 +	++
„ l.	0	0	++ (schwach)

Die Reaktion ist im allgemeinen stärker als normal, sie überwiegt deutlich an der stärker geschädigten Seite.

5. Ein Fall von Kompressionsmyelitis.

M. (M. Kl.), 26 Jahre alt. Ernährungszustand: gut. Hochgradige Kyphoskoliose.

Motilität: Starke spastische Parese beider Beine, links stärker als rechts. Kein Decubitus.

Reflexe: Stark gesteigert. Babinski: + =.

Sensibilität: Hypästhesie und Hypalgesie in beiden Beinen von der Hüfte abwärts. Vasomotorisches Nachröten: normal. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis: Die Reaktion ist am ganzen Körper gleichmäßig stark. Es bestehen keine deutlichen Unterschiede der Reaktion zwischen den motorisch und sensibel geschädigten unteren Extremitäten und dem übrigen Körper.

6. Ein Fall von Myelitis transversa ex compressione (lumb. III) (Spondylitis tuberculosa).

Sch., K., 33 Jahre alt. Ernährung: mittel.

Motilität: völlige Lähmung beider Beine. Bewegungen auch im Hüftgelenk aufgehoben. Spastische Anurie. Kein Decubitus.

Reflexe: Patellarreflex: — =. Achilles: schwach =.

Sensibilität: Anästhesie, Analgesie, Thermanästhesie beider Beine vom Hüftgelenk abwärts. Reitbesatz frei.

Vasomotorisches Nachröten: normal. Haut o. B.

Reaktionsergebnis:

	7½%	10%	15%
Schulter beiderseits	0	0 +	
Brust beiderseits	0 +	++	
Bauch beiderseits	0 +	++	
Hand ulnaris r.	0	0	++
„ „ l.	0	0 +	++
Hand radialis r.	0	0	++
„ „ l.	0	0 +	++
Oberschenkel beiderseits	++	++	
Unterschenkel beiderseits	++	++	
Fuß beiderseits	0	0 +	++

Die unteren sensibel und motorisch gelähmten Extremitäten zeigen eine deutlich stärkere Reaktion als der übrige gesunde Körper, die außerhalb der Fehlergrenzen liegt.



7. Ein Fall von Syringomyelie und Hysterie.

N., 38 Jahre alt. Ernährungszustand: mittel.

Motilität: leichte Atrophie der Interossei. Geringe Krallenstellungen der Zehen.

Sensibilität: Am ganzen Körper herabgesetzt. Kalt und warm wird nirgends unterschieden. Lokalisation ungenau. Trophische Störungen an den Nägeln. Blasenstörungen.

Vasomotorisches Nachröten: Lebhaft. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis:

	5%	$7^1/_2$%	10%
Schulter beiderseits	0 +	++	++
Brust beiderseits	0 +	++	++
Bauch beiderseits	0 +	++	++
Unterarm beiderseits	0 +	++	++
Hand ulnaris, radialis beiderseits	0	0 +	++
Oberschenkel r.	0	++	++
„ l.	++	++	++
Unterschenkei r.	0 +	++	++
„ l.	++	++	++
Fuß beiderseits	0 +	++	++

Die Reaktion ist am ganzen sensibel gestörten Körper erhöht. Die etwas schwächere Reaktion der Hände ist normal. Am Ober- und Unterschenkel überwiegt die Reaktion der linken Seite.

8. Ein Fall von Friedreichscher hereditärer Ataxie.

C., 16 Jahre alter Mann. Ernährungszustand: schlecht. Nystagmus, Aryflexie der Patellar- und Achillesreflexe, Hohlfuß, Sprachstörungen, leichte Demenz.

Sensibilität: o. B.

Vasomotorisches Nachröten: normal. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis: Die Reaktion zeigt am ganzen Körper keine deutlichen, außerhalb der Fehlergrenzen liegenden Unterschiede.

Die Untersuchung von zentralen Lähmungen mit Sensibilitätsstörungen ergibt mithin, daß zwar mit ihnen, namentlich leichterer Art, Änderungen der Hautempfindlichkeit auf chemische Reize nicht notwendig verbunden sind, doch zeigten die Hautstellen, besonders die mit stärkeren Sensibilitätsstörungen, vielfach eine deutliche, außerhalb der Fehlergrenzen liegende Veränderung der Hautreaktion, überwiegend im Sinne der Verstärkung. Es entspricht dies der klinischen Beobachtung, daß namentlich auch zentralsensibel gestörte Hautstellen in ihrem trophischen Verhalten verändert sind.

II. Periphere Lähmungen.

a) Ohne Sensibilitätsstörungen.

1. Ein Fall von Polyneuritis.

P., 40 Jahre alt. Ernährungszustand: gut.

Motilität: Fast völlige Lähmung beider Beine und Arme mit Muskelatrophie und teilweiser Entartungsreaktion.

Reflexe: Patellar- und Achillesreflexe — =. Babinski —.

Sensibilität: o. B.

Vasomotorisches Nachröten: normal. Haut: o. B.



Reaktionsergebnis: Die Reaktion ist am ganzen Körper normal und gleich. Es finden sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den Extremitäten und dem Rumpf.

2. Zwei Fälle von spinaler Muskelatrophie.

a) Q. (M. Kl.), 59 Jahre alt. Ernährungszustand: mäßig.

Motilität: Atrophie der Mm. supra- und infraspinati und der Interossei rechts.
Sensibilität: o. B.

Vasomotorisches Nachröten: herabgesetzt. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis: Die Reaktion ist überall gleichmäßig normal. Ein Unterschied zwischen der Reaktion über der Fossa supra- und infraspinata und der rechten Hand und dem übrigen Körper besteht nicht.

b) Ein zweiter Fall von spinaler Muskelatrophie ergab ebenfalls keine deutlichen Unterschiede der Hautreaktion.

Zusammenfassend finden wir in den Fällen von peripheren Lähmungen ohne Sensibilitätsstörungen keine Änderungen der Hautempfindlichkeit, entsprechend der klinischen Seltenheit trophischer Störungen bei solchen Affektionen.

b) Periphere Lähmungen mit Sensibilitätsstörungen.

1. Sieben Fälle von Lähmungen der Handnerven.

a) R., Lähmung des N. radialis und Parese des N. ulnaris an der rechten Hand infolge Schußfraktur des rechten Oberarmes. 23 Jahre alter Mann. Ernährungszustand: gut.

Motilität: Vollständige Lähmung der vom Radialis, Parese der vom Ulnaris versorgten Hand und Unterarmmuskulatur. Hängehand. Atrophie der Hand und Unterarmmuskulatur besonders auf der Streckseite.

Sensibilität: Im Gebiet des N. radialis dorsalis Anästhesie, Analgesie, Thermanästhesie. Im Gebiet des N. ulnaris leichte Hypästhesie.

Vasomotorisches Nachröten: normal. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis:

	$7^1/_2$%	10%
Schulter beiderseits	0 +	++
Brust beiderseits	0 +	++
Unterarm beiderseits	0 +	++
Hand ulnaris r.	0 +	++
„ „ l.	0	++
Hand radialis r.	0	++
„ „ l.	0	++

Bei Wiederholung der Reaktion an der rechten Hand mit $7^1/_2$ proz. Lösung:

ulnaris: ++
radialis: 0

Die Reaktion ist im Gebiet des paralytischen Radialis deutlich schwächer als im Gebiet des nur wenig geschädigten Ulnaris. Der Umstand, daß auf der rechten geschädigten Hand im Gebiet des leicht paretischen Ulnaris die Reaktion stärker ist als auf dem gleichen Gebiet der gesunden Hand ist unseres Erachtens so zu erklären, daß die Haut der gelähmten und deshalb geschonten und mit Bädern behandelnden rechten Hand gegen die Einwirkung der Carbolsäure empfindlicher ist als die gesunde, dauernd gebrauchte und deshalb stärker verhornte linke Hand. Die rechte Hand reagiert deshalb im nur wenig geschädigten



Ulnarisgebiet wie der übrige Körper, bei der zweiten Reaktionsprüfung sogar noch stärker, während normal benutzte Hände, wie oben gesagt, immer schwächer als der übrige Körper reagierten.

Eine photographische Aufnahme der Hautreaktion ist beigefügt, auf der man im Radialisgebiet deutlich nur die Reaktionen der 10 proz. Lösung sieht (2 Punkte), während man im Ulnarisgebiet proximal angefangen zwei Reaktionen der 10 proz. Lösung, eine Reaktion der $7^1/_2$ proz. Lösung sieht, die im Radialisgebiet gänzlich fehlen.



Abb. 2.

b) S. (Ch. Kl.), Radialislähmung rechts infolge Schußfraktur des rechten Oberarmes 1918.

28. II. 1919 Knochenbolzung in englischer Gefangenschaft mit nachfolgender Ankylose des rechten Ellenbogengelenkes. 30 Jahre alter Mann. Ernährungszustand: mittel.

Rechts deutlicher Schwund des Unterarmes; erhebliche allgemeine Abmagerung der rechten Hand. Grundgelenkstreckung der Finger möglich, sehr wenig kräftig. Endgelenkstreckung im Zeigefinger kraftlos aber möglich. Grundgelenkbeugung frei. Opposition frei. Ulnarflexion der Hand etwas beschränkt (mechanisch).

Sensibilität: Im Gebiet des Radialis stark herabgesetzt.

Der N. radialis ist faradisch und galvanisch nicht erregbar.

Vasomotorisches Nachröten: lebhaft. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis:

	5%	$7^1/_2$%	10%
Schulter beiderseits	++	++	++
Oberarm beiderseits	++	++	++
Unterarm beiderseits	0	++	++
Hand radialis r.	0	0	0 +
„ „ l.	0	++	++
Hand ulnaris r.	0	++	++
„ „ l.	0	++	++

Die Reaktion ist im allgemeinen verstärkt. Im Gebiet des Radialis der ge schädigten rechten Hand ist sie deutlich herabgesetzt gegen das gesunde Ulnarisgebiet der gleichen Hand und das Radialisgebiet der gesunden Hand.

c) Ein Fall von Radialislähmung und Ulnarisparese rechts infolge Schußfraktur des Oberarms 1917.

T. (Ch. Kl.), 23 Jahre alt. Ernährungszustand: gut. Kein örtlicher Muskelschwund. Verdacht auf besondere Beteiligung der Handstrecker des Unterarmes. Versteifung im Ellenbogengelenk. Hängehand. Fingerstellung nicht abnorm. Fingergrundgelenkstreckung im Mittelfinger mäßig, sonst wenig kräftig. Endgliederstreckung 4 und 5 leidlich, sonst gering. Opposition vorhanden, durch Gelenkstörungen behindert. Spreizen angedeutet. (Funktionelle Beteiligung.)

Sensibilität: Starke Herabsetzung der Empfindung im Radialisgebiet, geringe im Ulnarisgebiet.

Der N. radialis ist faradisch und galvanisch nicht erregbar. Vasomotorisches Nachröten: normal. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis:	5%	$7^1/_2$%	10%
Brust beiderseits	0 +	++	++
Oberarm beiderseits	0 +	++	++
Unterarm beiderseits	0	++	++
Hand ulnaris r.	0	0 +	++
„ „ l.	0	0 +	++
Hand radialis r.	0	0	++ (schwach)
„ „ l.	0	0 +	++

Die Hautempfindlichkeit ist im Gebiet des stärker geschädigten Radialis schwächer als im weniger geschädigten Ulnarisgebiet der kranken Hand und der gesunden linken Hand.

d) Ein Fall von Ulnarislähmung und Radialisparese links infolge Schusses durch den Ellenbogen. Ellenbogengelenk frei. 23 Jahre alter Mann. Ernährungszustand: mäßig.

Atrophie des linken Unterarmes und der linken Hand. Hängehand und Krallenhand links. Beugecontractur im Handgelenk. Ausgesprochene Fingercontracturen.

Sensibilität: Im Radialisgebiet herabgesetzt, im Ulnarisgebiet gänzlich fehlend.

Der N. ulnaris ist elektrisch nicht erregbar. Die Erregbarkeit des N. radialis ist herabgesetzt.

Vasomotorisches Nachröten: normal. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis: Die Reaktion war an beiden Händen auch mit 10 proz. Lösung äußerst schwach, so daß ein Unterschied nicht festgestellt werden konnte. Da Pat. entlassen wurde, konnte eine Reaktion mit 15 proz. Lösung leider nicht angestellt werden.

e) T. K., Ulnarislähmung rechts durch Unterarmschuß 1916. 30 Jahre alter Mann. Ernährungszustand: gut.

Motilität: Vollständige Lähmung der vom N. ulnaris versorgten Armmuskulatur. Atrophie im Ulnarisgebiet.

Sensibilität: Im Ulnarisgebiet aufgehoben.

Der N. ulnaris ist elektrisch nicht erregbar.

Vasomotorisches Nachröten: o. B. Haut: normal.

Reaktionsergebnis: Die Reaktion war an der rechten Hand auf $7^1/_2$ und 10 proz. Lösung 0; bei 15 proz. Lösung war sie im Ulnarisgebiet deutlich, außerhalb der Fehlergrenzen liegend, herabgesetzt.

Hand rechts:	ulnaris	0
	radialis	++



f) Ein Fall von Ulnaris- und Medianuslähmung infolge Schusses durch den linken Oberarm.

W., 23 Jahre alt. Ernährungszustand: gut.

Motilität: Lähmung sämtlicher vom N. ulnaris und medianus versorgten Muskeln. Starke Muskelatrophien.

Sensibilität: Völlige Aufhebung der Sensibilität im Bereiche des N. ulnaris und medianus. Eine hyperästhetische Zone findet sich am Unterarm im Bereich des Cutaneus lateralis.

Vasomotorisches Nachröten: sehr lebhaft. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis:

	7½%	10%
Schulter beiderseits	0 +	++
Unterarm beiderseits	++	++
Hand ulnaris r.	0	0 +
„ „ l.	0	0
Hand radialis r.	0	0 +
„ „ l.	0	0

Die Reaktion an der rechten gesunden Hand ist etwas stärker, aber gleichfalls äußerst schwach; der Unterschied liegt im Bereich der Fehlergrenzen. Eine Reaktionsprüfung mit 15 proz. Lösung konnte leider nicht angestellt werden, da der Patient zur ambulanten Behandlung von auswärts kam.

g) Ein Fall von Neuritis und Parese des N. ulnaris infolge von Alkoholabusus.

V., 25 Jahre alt. Ernährungszustand: gut.

Motilität: o. B. Keine Atrophien.

Sensibilität: Hypästhesie im Ulnarisgebiet; Neuralgien im Ulnaris.

Vasomotorisches Nachröten: normal. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis: Die Reaktion ist normal. Es finden sich keine Empfindlichkeitsunterschiede zwischen der hypästhetischen Zone und dem übrigen Körper.

2. Drei Fälle von Parese des N. Peronaeus.

a) X., Tibialisneuralgie infolge Narbendrucks auf den Ischiaticusstamm nach Oberschenkelschuß rechts.

Tibialis und Peronaeusparese mit Erhaltung der elektrischen Erregbarkeit.

Motilität: Dorsalflexion des Fußes nicht möglich. Zehenlähmung. Beinbewegungen aktiv und passiv schmerzhaft (starke Schmerzschonung).

Reflexe: Achillesreflex rechts 0. Sonst o. B.

Sensibilität: Hypästhesie der Fußsohle und der Außenseite des Unterschenkels. Druckempfindlichkeit des N. Ischiaticus in der Mitte des Femur und des Tibialis in der Kniekehle.

Vasomotorisches Nachröten: sehr lebhaft. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis: Die Reaktion zeigt keine Unterschiede zwischen dem rechten Unterschenkel und dem Fuß und dem übrigen Körper.

b) Y. (Ch. Kl.), Parese des N. peronaeus infolge Unterschenkelschusses 1918.

38 Jahre alter Mann. Ernährungszustand: gut.

Motilität: Aktive Beweglichkeit des Fußes und der Zehen vorhanden aber kraftlos.

Sensibilität: Hypästhesie im Peronaealgebiet.

Vasomotorisches Nachröten: lebhaft. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis: Es finden sich keine Unterschiede zwischen dem paretischen Fuße und dem übrigen Körper.

c) Ein Fall von Leitungsstörung im Ischiaticus ohne vollständige Durchtrennung infolge Schußfraktur des rechten Oberschenkels 1918.

Z. (Ch. Kl.), 26 Jahre alt. Ernährungszustand: mittel. Im Fußgelenk ist nur geringe Außenbeweglichkeit möglich. Zehenbewegung herabgesetzt. Spitzfußstellung.

Sensibilität: Hypästhesie und Hypalgesie im Bereich des N. peronaeus.

Der N. peronaeus ist galvanisch und faradisch nicht erregbar.

Vasomotorisches Nachröten: normal. Haut: o. B.

Reaktionsergebnis:

	7½%	10%
Bauch beiderseits	0 +	++
Oberschenkel r.	0 +	++
„ l.	++	++
Unterschenkel r.	++	++
„ l.	0 +	++
Fuß r.	++	++
„ l.	0	++

Die Reaktion ist auf der geschädigten Seite stärker am Unterschenkel und am Fuß. Als Ursache hierfür ist vielleicht die tägliche Heißluftbehandlung anzusehen, durch die die Haut des rechten Beines überempfindlich geworden ist.

Die Prüfung der Hautreaktion bei peripheren Lähmungen mit deutlichen Sensibilitätsstörungen ergibt in Fällen mit annähernd absoluter Leitungsstörung fast durchgehend eine deutliche, sicher außerhalb der Fehlergrenzen liegende Herabsetzung der Hautreaktion, während leichte Paresen keine deutlichen Unterschiede ergeben. Auch dieser Befund steht in guter Übereinstimmung mit den klinischen Erfahrungen betreffs trophischer Störungen bei diesen Affektionen.

Überblicken wir die gesamten Resultate, so zeigt die Untersuchung der Hautreaktion auf chemische Reize bei organisch-nervösen Lähmungen nach den 4 von uns getrennten Gruppen:

I. Zentrale Lähmungen.

a) Ohne Sensibilitätsstörungen: Hautreaktion unverändert.
b) Mit „ „ Hautreaktion verändert, überwiegend im Sinne der erhöhten Reaktion.

II. Periphere Lähmungen.

a) Ohne Sensibilitätsstörungen: Hautreaktion unverändert.
b) Mit „ „ Hautreaktion verändert, überwiegend deutliche Herabsetzung auf chemische Reize.

Diese Resultate sind nicht im Sinne einer statistischen Massenuntersuchung, sondern so aufzufassen, daß die prinzipielle Frage nach gesetzmäßigem Zusammenhang organischer Lähmungen und der Empfindlichkeit der Haut gegen chemische Reize nach der von Schultz angegebenen Methode angegangen wird. Dementsprechend wurden nur einzelne typische Fälle sehr ausgedehnt und eingehend und nach Möglichkeit wiederholt geprüft. Die dadurch gewonnenen Ergebnisse stehen in gutem Zusammenhange mit den klinischen Beobachtungen und den spärlichen bisher vorliegenden experimentellen Daten, welche Verände-

rungen der Hautreaktion bei Stoffwechselstörungen nachweisen. Sie zeigen, daß ein naher Zusammenhang zwischen peripherer sensibeler Leitung und der Hautreaktion auf chemische Reize besteht, indem periphere sensibele Lähmungen die Reaktion auf chemische Reize in vielen Fällen herabsetzen; die zentralen sensibelen Lähmungen scheinen dagegen eher zu einer Steigerung der Empfindlichkeit gegen chemische Reize zu führen.

Bei rein motorischen zentralen und peripheren Lähmungen fanden sich nie deutliche Unterschiede der Hautreaktion auf chemische Reize.

Neurologisch sind die Feststellungen von Interesse, weil sie zeigen, daß die Schultzsche Hautprüfung ohne Beschwerden oder Nachteile für den Patienten klinisch leicht gestattet, biologische Veränderungen der innervationsgestörten Haut nachzuweisen, die sonst klinisch nicht darstellbar sind. Weiteren Untersuchungen nach dieser Richtung wird es vorbehalten bleiben, zu erklären, ob diese Veränderungen auch von spezieller klinischer Bedeutung, namentlich prognostisch wichtig sind. Sie stellen weiter einen objektiven Beitrag zu dem schwierigen Problem der Trophik dar, indem sie übereinstimmend mit der klinischen Erfahrung die nahen Beziehungen zwischen sensibeler Innervation und Trophik der Haut klarlegen. Vom trophischen Verhalten der Muskeln ist die Hautreaktion scheinbar nicht direkt abhängig, da sie bei rein motorischen Lähmungen auch mit schwerer Entartungsreaktion keine Veränderungen zeigte.

Besonders bemerkenswert erscheint es weiter in diesem Zusammenhang, daß auch bei schwersten zentralen sensibelen Lähmungen (z. B. Fall 6 Sch. K.) keine Herabsetzung der Hautreaktion auf chemische Reize wie bei schweren peripheren sensibelen Lähmungen gefunden wurde, sondern eine zum Teil sogar deutliche Verstärkung der Reaktion, so daß hier ein gewisser Gegensatz zwischen peripherer und zentraler Innervation zu bestehen scheint.

Die Art der Prüfung, welche jede Reaktion an einer ganzen Reihe von Reizstellen ablesen läßt, schützt, wie schon in der ersten Arbeit von Schultz betont, vor Zufallsfälschungen, wenn die Fehlergrenzen weit genug gesteckt werden.

Dermatologisch ist der Nachweis bemerkenswert, daß die der Hautreaktion auf chemische Reize zugrunde liegenden biologischen Verhältnisse von schweren peripheren sensibelen Lähmungen vielfach sicher und deutlich von zentralen sensibelen Lähmungen anscheinend ebenfalls abhängig sind.

Da aus den Versuchen von Luithlen, Schultz und anderen hervorgeht, daß die Hautreaktion von konstitutionellen und Stoffwechselfaktoren abhängig ist, dürfen wir annehmen, daß örtliche Innervationsstörungen zu örtlichen biologischen Veränderungen dieser Art führen.



Resultate:

1. Die chemische Hautreaktion bei organischen Lähmungen ist bei peripheren sensibel-motorischen Lähmungen vielfach stark herabgesetzt, bei zentralen sensibel-motorischen Lähmungen anscheinend leicht erhöht, bei rein motorischen zentralen und peripheren Lähmungen anscheinend unverändert.

2. Die chemische Hautreaktionsprüfung nach Schultz ist auch bei organisch Nervenkranken leicht und unschädlich anwendbar und zeigt deutliche Unterschiede bei Fällen ohne klinische trophische Hautveränderungen.

3. Die mikroskopische Untersuchung einer Reaktionsprüfungsstelle ergab nur ganz oberflächliche, scharf auf die Applikationsstelle lokalisierte Veränderungen.

Weitere Beobachtungen in derselben Richtung erscheinen wünschenswert.

Literatur.

Bruck, Über funktionelle Hautprüfung. Dieses Archiv **125**. 1919. — **Canestro**, Carbolgangrän. Ref. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1909. — **Frickenhaus**, Histologische Untersuchungen über die Einwirkung des Carbols auf die gesunde Haut. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **22**, 277. 1896. — **Honsell**, Über Carbolgangrän. Beitr. z. klin. Chir. **19**. 1897. — **Königstein**, Sensibilitätsstörungen bei Vitiligo. Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 1745. — Ders., Sensibilitätsstörungen bei Urticaria. Wien. dermatol. Gesellsch. 1911. 17. Mai. — **Kreibich, C.**, Die angioneurotische Entzündung. Wien. 1905. — Ders., Über lokale Überempfindlichkeit der Haut. Dieses Archiv **93**, 59. 1908. — Ders., Über lokale Unterempfindlichkeit der Haut. Dieses Archiv **103**, 133. 1910. — Ders., Weitere Beiträge zur abnormen Hautempfindlichkeit. Dieses Archiv **108**, 41. 1911. — **Lewai**, Über mal perforant du pied. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **49**. 1898. — **Lewandowski**, Hautkrankheiten und Nervensystem. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Ref.Bd. **2**. — **Luithlen**, Tierversuche über Hautreaktion. Wien. klin. Wochenschr. **24**. 1911. — Ders., Über Chemie der Haut. Wien. klin. Wochenschr. **25**. 1912. — Ders., Veränderungen der Hautreaktion bei Injektion von Serum und kolloidalen Substanzen. Wien. klin. Wochenschr. 1913. — **Schujenenoff**, Veränderung der Haut nach Ätzungen. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **21**. 1897. — **Schultz, J. H.**, Beiträge zum klin. Studium und der quantitativen Prüfung der Hautreaktion auf chemische Reize. 1. Mitteilung: Über das Verhalten normaler und leukopathischer Hautstellen hautkranker und hautgesunder Menschen gegen dosierte chem. Reize. Dieses Archiv **113**. 1912. — **Spiethoff, B.**, Die Herabsetzung der Empfindlichkeit der Haut und des Gesamtorganismus durch Injektion von Eigenserum, Eigenblut und Natrium nucleinicum. Dermatol. Wochenschr. **57**. 1914. — **Stein, R.**, Experimentelle und histologische Untersuchungen über Hautgewöhnung. Dieses Archiv **97**, 27. 1909.



Aus der Hautabteilung des Allg. Krankenhauses Nürnberg [Oberarzt: Sanitätsrat Dr. Epstein].)

Über Impetigo herpetiformis.

Von
Dr. E. Schardorn,
Assistent der Abteilung.

Wir hatten innerhalb eines Jahres Gelegenheit, zwei Fälle von Impetigo herpetiformis zu beobachten, die wegen der Verbindung mit Störungen der inneren Sekretion uns so wichtig erscheinen, daß wir sie im folgenden näher beschreiben wollen.

Der Beschreibung unserer beiden Fälle sei Hebras Schilderung dieses so seltenen Krankheitsbildes vorausgestellt:

„Die Erkrankung ist eine Proruption von mit Eiter gefüllten Bläschen oder Pusteln, welche sich sowohl durch ihren gleich bei deren Entstehen bemerkbaren eitrigen Inhalt, als durch ihre Anreihung, Gruppierung und periphere Ausbreitung besonders charakterisieren. Beinahe jedesmal zeigten sich die ersten Efflorescenzen an der Innenfläche der Oberschenkel teils in kreuzergroßen Gruppen, teils vereinzelt stehend in Gestalt von stecknadelkopfgroßen Pusteln, die sich alsbald durch Nachschübe in der Peripherie zu Kreisen oder irisartigen Zeichnungen heranbildeten. Binnen wenigen Tagen vermehrte sich die Anzahl der Gruppen, erweiterten sich die Kreise und kamen immer neue vereinzelte Pusteln zum Vorschein, so daß nach und nach Oberschenkel, Bauch, Unterschenkel, Brust, Ober- und Vorderarme, Hände, Füße und zuletzt auch Nacken, Hals, Gesicht und behaarter Kopf mit solchen Pustelgruppen übersät erscheinen. Während die im Zentrum der einzelnen Gruppen gelegenen Pusteln zu flachen, dunkelbraunen Borken vertrockneten, entwickelten sich im Umkreise stets neue mit gelber, eitriger Flüssigkeit gefüllte Efflorescenzen und ahmten somit das Bild eines Herpes iris oder circinatus nach. Da jedoch nicht Bläschengruppen, wie bei den benannten Herpesformen, sondern alsogleich Pusteln den Beginn der Erkrankung kennzeichneten, desgleichen kein akuter Verlauf, sondern stets neue Ausbrüche das in Rede stehende Übel charakterisierten, so konnte man dasselbe, trotz der sehr bestechenden Bezeichnung nicht weiter unter das Genus „Herpes“ subsumieren, sondern man mußte demselben den Namen einer Proruption von Pusteln geben, also dem Sprachgebrauch gemäß als eine Art von Impetigo anerkennen, bei welcher die Gruppierung der Pusteln in Kreisform, wie bei Herpes circinatus auftritt, man mußte also die Bezeichnung „Impetigo herpetiformis“ wählen“.

Dieser Name wurde dann später auch allgemein angenommen.

Der Verlauf unseres zuerst beobachteten Falles gestaltete sich folgendermaßen:



Anamnese: Frau B. M. 45 Jahre alt. Aufnahme 8. IV. 1919.

Nie ernstlich krank, seit ihrem 18. Lebensjahr immer regelmäßig menstruiert, Menses immer 5 Tage dauernd, seit einigen Monaten Periode etwas unregelmäßig, zuletzt vor 14 Tagen. Sechsmal geboren, Geburten normal. 3 Kinder sind gesund, 3 Kinder klein an unbekannten Krankheiten gestorben. Mit dem Eintritt der Menses ist auch der Hals dicker geworden. Im Frühjahr 1918 ließ sie sich ihren Kropf operativ entfernen. 3 Tage nach der Operation traten Krämpfe in Armen und Beinen auf; die Kranke gibt an, daß ihre Finger und Zehen zusammengekrampft würden, ohne daß sie es verhindern konnte. Die Heilung der Wunde wurde durch Fadeneiterung verzögert. Die Krämpfe und innere Unruhe bestanden während der Zeit fort, wurden durch einen nach geheilter Wunde genommenen Landaufenthalt nur vorübergehend gebessert und traten besonders in den letzten Monaten in verstärktem Maße auf. Sie ließ sich deshalb auf den Rat ihres Hausarztes ins Krankenhaus auf der chirurgischen Station aufnehmen, um eine Epithelkörperchenüberpflanzung vornehmen zu lassen. Wegen des an Brust und Unterschenkel bestehenden „Ekzems" aber wurde sie von dort auf die Hautabteilung verlegt. Der Ausschlag ist nach Angabe der Kranken vier Tage vor ihrer Aufnahme zuerst an der linken Mamma aufgetreten, vor drei Tagen entstand ganz der gleiche Ausschlag erst am linken, dann am rechten Unterschenkel. Dem Auftreten des Ausschlages war ein leicht kribbelndes Gefühl vorausgegangen.

Status: Gut genährte, kräftig gebaute Frau. Innere Organe ohne jeden nachweisbaren krankhaften Befund. Reflexe in Ordnung. Leichtes Beklopfen der Wange kurz vor dem Ohre löst blitzartige Zuckungen über das ganze Gesicht aus (Chvosteksches Symptom). Druck auf den Plexus brachialis bringt die Hand sofort in Geburtshelferstellung, wobei über äußerst heftige Schmerzen geklagt wird. (Trousseau.) Die Prüfung der elektrischen Erregbarkeit wurde nicht vorgenommen.

Haut: Am Halse, dicht über dem Manubrium sterni befindet sich eine etwa 8 cm lange, nach oben leicht konkave, glatte Narbe, von der Strumaoperation herrührend. Am linken Unterschenkel findet sich ein etwa 20 cm langer und im Durchschnitt 5—6 cm breiter erkrankter Hautbezirk. Im Zentrum ist diese Hautpartie mit gelblichen Borken und Krusten bedeckt, nach deren Entfernung eine neue zarte, kaum nässende Epidermis vorliegt. Dieses krustöse Zentrum ist eingerahmt von 2—3 Reihen hirsekerngroßer, gelblicher Pustelchen, die alle die gleiche Größe zeigen. Die äußerste Pustelreihe selbst wieder ist von einem nur wenige Millimeter breiten, etwas erhabenen dunkelroten Saum umgeben. Der gleiche Prozeß findet sich nur in etwas kleinerer Ausdehnung, vollkommen symmetrisch auf der Streckseite des rechten Unterschenkels. An der Streckseite beider Oberschenkel finden sich ebenfalls zwei analoge Herde von etwa 2-Markstückgröße.

Der größte, aber vollkommen gleiche Krankheitsherd findet sich an der linken Mamma. Diese ist besonders in ihrem dem Brustkorbe anliegenden Teile gegen rechts stark vergrößert; die Haut ist hier, da die Krusten im Bad entfernt wurden, stark gerötet, glänzend und in der Peripherie finden sich auch hier die gleichen stecknadelkopfgroßen Pustelchen, ebenfalls in wenigen Reihen geordnet, auch hier von einem nur ganz schmalen, roten, etwas erhabenen Saum umgeben. Die Eiterbläschen reichen hier bis in die hintere Axillarlinie, sind vielfach zu Gruppen geordnet und entsprechen fast dem Verlauf des 6.—8. Intercostalnerven. Der übrige Körper, besonders die rechte Brust und das Genitale sind frei. Die Sensibilität ist intakt. Temperatur 37,9. Harn: Zucker — Albumen —.

11. IV. Anlegen von Blutkulturen und Kulturen aus dem Pustelinhalt. Die Haut zeigt keine weiteren Veränderungen. Die Pustelchen sind größtenteils geplatzt, der Inhalt zu Borken vertrocknet.



12. IV. Im Harn etwas Albumen, keine Zylinder. Die Kranke fühlt sich elend, klagt über heftige Schmerzen und Krämpfe in den Armen und Händen. Am rechten Oberschenkel und an der linken Unterbauchseite sind neue Pustelchen entstanden. Sie stehen fast alle zu Kreisform gruppiert. Die Entstehung läßt sich jetzt sehr genau verfolgen. Es entsteht zuerst eine erhabene rote Stelle auf der Haut, in deren Mitte die Pustelchen aufschießen. Gleichzeitig mit der zentrifugalen Ausdehnung der Rötung und Schwellung von diesen primär entstandenen Eiterbläschen entstehen neue, die alle die gleiche miliare Größe haben, alle mit dem gleichen gelblichen Inhalt erfüllt. Sind etwa 5 Reihen Pustelchen entstanden, dann platzen die im Zentrum gelegenen und trocknen zu Krusten von gelblicher Farbe ein.

Es werden Parathyreoideatabl. gegeben.

13. IV. Im Blut ist nichts gewachsen. Auf den mit dem Pustelinhalt beschickten Platten finden sich Staphylokokken, die wohl sicher nur zufällige Verunreinigungen sind. Der Allgemeinzustand hat sich weiter verschlechtert. Die Krampfzustände, die sich häufen, quälen die Kranke sehr, sie klagt über Appetitlosigkeit und erbricht wiederholt.

15. IV. Weitere neue Herde am Bauch, Hals, Oberschenkel und Genitalgegend. Die alten Herde haben sich weiter ausgebreitet und sind vielfach konfluiert.

16. IV. Das Befinden ist weiter unverändert. Es werden etwa 110 ccm Blut entnommen und 250 ccm physiologische Kochsalzlösung intravenös infundiert. Erneut werden Blutkulturen angelegt.

17. IV. Die Kochsalzinfusion hat die Kranke nach ihrer Angabe etwas erfrischt. Objektiv ist keine Besserung nachweisbar; es sind im Gegenteil weitere Hautpartien des Rückens und auch die rechte Mamma befallen.

18. IV. Blutkulturen sind steril geblieben. Wassermann —.

20. IV. Es ist nunmehr fast der ganze Rücken, die ganze Oberfläche der Arme und Beine mit diesem kleinpustulösen Ausschlag, bzw. mit den gelblichen Borken bedeckt. Das Allgemeinbefinden ist schlecht, der Puls klein. Temperatur dauernd hoch. Allabendlich geringes Frösteln.

21. IV. Nur Gesicht, Fußsohlen und Handflächen sind noch frei. Die Kranke deliriert, erbricht alles, so daß sie rectal ernährt werden muß.

Blutbild:		
	Hämoglobin (nach Sahli)	68%
	Rote Blutkörperchen	4 960 000
	Färbe-Index	0,686
	Leukocyten	30 200
	Neutrophile	66,5%
	Eosinophile	17,5%
	Lymphocyten	11,5%
	Übergangsformen	1,5%
	Mastzellen	1%
	Unreife Neutrophile	2%

23. IV. Starker Temperatursturz. Die Kranke ist etwas klarer, klagt über heftiges Brennen am ganzen Körper, als ob sie auf Feuer läge. Das ganze Gesicht ist gerötet und geschwollen und bereits mit Gruppen und Haufen von Eiterbläschen bedeckt. Sogar die Stirnhaargrenze ist überschritten und vereinzelte Pustelchen finden sich auf dem behaarten Kopf. Nur noch Handflächen und Fußsohlen sind frei.

24 IV. Das Allgemeinbefinden hat sich wesentlich verschlimmert. Die Temperatur ist unter normale Werte gesunken: 35,6° im After. Der Puls ist sehr klein. Die Temperatur bleibt auch abends so niedrig.



25. IV. Die Kranke hat wiederholt sehr heftige Erregungszustände. Die Pustelchen des Gesichts sind alle zu Borken vertrocknet. Die Kranke ist benommen. Die Temperatur ist wieder in die Höhe gegangen.

26. IV. Keine Veränderungen der Hauterscheinungen. Gesichtshalluzinationen, Delirien.

27. IV. Es sind keine neue Pustelchen mehr aufgetreten, aber der ganze Körper ist mit Ausnahme der freigebliebenen Handflächen und Fußsohlen mit gelblichen Krusten bedeckt. Die Kranke ist sehr erregt, schreit laut in ihren Delirien, erkennt aber auf Anruf den Arzt noch.

28. IV. Unveränderter Hautbefund. Erkennt abends den Arzt nicht mehr; in der Nacht Exitus.

2. Fall. Frau M. E. 43jährig. Niemals ernstlich krank. Seit 20. Lebensjahr immer regelmäßig menstruiert, zuletzt vor 14 Tagen. Blutete weniger stark als früher. Erste Geburt mit 31 Jahren, Knabe gesund. 1914 Fehlgeburt im 6. Monat. Ein Kind starb mit 11 Wochen an Krämpfen. Die Schwangerschaften waren immer normal. Es wurde niemals ein Hautausschlag während derselben beobachtet. Wegen eines schon etwa seit dem 20. Lebensjahr bestehenden Kropfes ließ sich die Kranke im Juni 1919 in hiesiger Privatklinik operieren. Schon drei Tage nach der Operation traten Krämpfe auf, weil nach Angabe des Arztes „zuviel" weggenommen worden ist. Die Operationswunde schloß sich nicht. Sie stand deshalb die ganze Zeit über in Behandlung und wurde mit noch bestehender Fistel am Halse der inneren Abteilung des Krankenhauses überwiesen, um nach ihrer Aussage eine Kur wegen der so lästigen Krämpfe zu machen. Diese Krämpfe befallen blitzartig Arme vor allem und Beine, aber auch im Leibe werden Schmerzen empfunden. Öfters Anfälle von Atemnot. Seit 1. IV. ist ein Ausschlag an Brust, Oberschenkel und Bauch entstanden, der als vom Verband herrührendes Ekzem aufgefaßt wurde. Infectio vener. negatur.

Am 19. IV. wurde die Kranke nach gestellter Diagnose auf die Hautabteilung verlegt.

Befund: Mittelgroß, gut genährt. Die inneren Organe sind ohne jeden nachweisbaren krankhaften Befund. Vor allem ist keine Milzschwellung nachweisbar. Die Reflexe sind normal; es besteht ein sehr deutliches Facialisphänomen; der Trousseau ist stark positiv. Die Sensibilität ist intakt.

Es besteht ein ziemlich ausgedehnter krustöser Ausschlag auf dem behaarten Kopf, auf der Brust, der Innenseite beider Oberschenkel und am Bauch, über dessen Natur nichts ausgesagt werden kann, da die erkrankten Stellen dicht eingepudert sind. Dagegen ist auf dem linken Oberarm ein etwa 1 Markstück großer neuer Herd, der die Diagnose sofort gestattet: mehrere Reihen hirsekerngroßer, gelblicher Pustelchen sind von einem leicht erhabenen, dunkelroten, nur wenige Millimeter breiten Hofe umgeben, im Zentrum befindet sich eine schmutziggelbliche etwa fingernagelgroße Kruste, die Nägel sind leicht brüchig.

Am Halse bogenförmige glatte Narbe, die in der Mitte von einem eitrige Flüssigkeit sezernierenden Fistelgange durchbrochen ist. Im Harn finden sich geringe Spuren von Eiweiß, kein Zucker.

Blutbild:		
	Rote Blutkörperchen	5 000 000
	Weiße „	21 000
	Neutrophile Polynucleäre	65%
	Eosinophile	20,5%
	Mastzellen	0,5%
	Lymphocyten	13,5%
	Mononucl. Übergangsformen	0,5%



20. IV. Nach einem Bade, in dem die Krusten sich größtenteils lösten, erscheint die erkrankte Haut tiefrot, glatt, nicht nässend, der neue Herd am Oberarm ist gut fünfmarkstückgroß geworden. Das Allgemeinbefinden ist ganz gut. Die Krämpfe bestehen weiter. Die alten erkrankten Stellen haben sich durch das randständige Aufschießen neuer Pustelchen ebenfalls vergrößert.

21. IV. Beim Versuch den Blutdruck zu bestimmen wird durch den umschnürenden Schlauch ein so heftiger Krampfanfall ausgelöst, daß davon Abstand genommen wird. Es werden innerlich Ovaraden-, Parathyreoidea- und Thyreoideatabl. gegeben. Es sind neue Herde an beiden Armen und auch im Gesicht entstanden.

23. IV. Es wird Bläscheninhalt auf anscheinend noch gesunde Haut am Oberschenkel verimpft. Das Allgemeinbefinden ist unverändert. Dauerndes Fieber zwischen 38,0 und 39,2°. Durchfälle.

24. IV. Die alten Krankheitsherde dehnen sich weiter aus, besonders ist jetzt schon fast das ganze Gesicht befallen, die Lider geschwollen. Die Kranke leidet sehr unter den Krampfanfällen in Armen und Beinen. Fieber und Durchfälle bestehen weiter.

25. IV. Anlegen von Blutkulturen; der Prozeß schreitet unaufhaltsam weiter. Auch an der Überimpfungsstelle ist ein ganz charakteristischer Herd entstanden, auch sind noch die benachbarten Hautstellen erkrankt. Ü b e r h a u p t macht es den Eindruck, als ob die Haut hier mehr auf den mechanisch gesetzten Reiz mit der Bildung von Epidermoidalpustelchen geantwortet hätte.

26. IV. Kulturen negativ. Wassermann —. Gegen die heftigen Krämpfe werden Chloralhydratklysmen und Pantoponinjektionen gegeben. Die Kranke ist sehr unruhig. Es ist nunmehr der ganze Körper, auch Handflächen und Fußsohlen mit Epidermoidalpustelchen oder mit Krusten von gelblicher Farbe bedeckt. Diese Krusten lassen sich verhältnismäßig leicht abziehen und unter ihnen kommt eine rote, glatte, unverletzte Epidermis zutage.

27. IV. Eiterbläschen sind keine mehr zu sehen. Sie sind sämtlich zu Krusten vertrocknet. Die Patellarreflexe sind nicht mehr auslösbar. Das Befinden ist weiter schlecht. Wegen der heftigen Parästhesien muß die Kranke ständig unter Chloralhydrat und Pantopon gehalten werden.

28. IV. Die Krusten werden im Bade fast alle entfernt. Die Haut erscheint in ihrer Gesamtheit tief rot. Das Krankheitsbild macht den Eindruck einer exfoliativen Erythrodermie. Das Allgemeinbefinden ist vielleicht etwas besser.

30. IV. Die subjektive Besserung hält an. Die Haut ist wieder fast allgemein mit Krusten bedeckt, die sich leicht abziehen lassen und eine zwar hochrote etwas feuchte, aber sonst intakte Epidermis zutage treten lassen.

2. V. Es werden 15 ccm Blut einer Basedowkranken entnommen und unserer Kranken intramuskulär injiziert.

3. V. Das Allgemeinbefinden ist weiter ganz leidlich. Es werden 100 ccm Blut der Cubitalvene entnommen und das Serum zur Untersuchung an das physiologische Institut nach Halle gesandt. Der Blutdruck läßt sich wieder nicht bestimmen, infolge der sofort einsetzenden äußerst schmerzhaften Krämpfe.

5. V. Subjektiv weitere Besserung. Weiter starkes Abblättern krustöser Epidermisfetzen.

6. V. Die Besserung hält weiter an. Die Temperatur ist lytisch zu normalen Werten herabgegangen. Die Krämpfe treten nur noch vereinzelt auf.

8. V. Unter dem Einsetzen ziemlich starker Krämpfe in Armen und Beinen, sowie unter dem Gefühl gleichzeitig auftretender heftiger Atemnot ist die Temperatur wieder auf über 38° emporgestiegen. Neue Hauterscheinungen sind nicht aufgetreten.



10. V. Die Temperatur ist wieder zur Norm zurückgegangen. Im Befinden ist keine Besserung zu merken. Der Zustand der Haut ist unverändert: Starke großblätterige Schuppung bei universeller Erythrodermie.

11. V. Die Kranke ist leicht benommen. Läßt Harn und Stuhl unter sich gehen.

12. V. Der Zustand ist eher etwas schlimmer geworden. Neuerlicher Temperaturanstieg. Sehr heftige Schmerzen in Armen und Beinen. Große Schwäche. Es wird wieder 8 ccm Blut einer Basedowkranken injiziert.

13. V. Der Zustand ist vollkommen unverändert. Die Temperatur steigt weiter an, die Schwäche nimmt zu. Abends Exitus.

Die Untersuchung des an das physiologische Institut der Universität Halle eingesandten Blutserums ergab folgendes Resultat:

Serum allein	—
Epithelkörperchen	—
Thyreoidea	—
Thymus	(+)
Ovarien	—
Nebenniere	—
Hypophyse	—

Die in beiden Fällen vorgenommene Autopsie konnte keine Klärung der Todesursache geben. Auch die ausgiebige mikroskopische Untersuchung, besonders der Drüsen mit innerer Sekretion, ergab nur normalen Befund, weshalb ein Referieren über diese Untersuchungen unnötig ist. Die Epithelkörperchen wurden beidemal vermißt. In unserem zweiten Falle fand sich eine persistierende Thymus. Der Hautbefund entsprach dem anderwärts und besonders schon von Du Mesnil erhobenen.

Um die Richtigkeit der Diagnose in unseren beiden Fällen zu erhärten, mögen hier die Hauptforderungen, die der wohl beste Kenner der Impetigo herpetiformis, der Altmeister Kaposi, zum Charakter dieses Krankheitsbildes gestellt hat, Platz finden:

„1. Miliare, primär als solche auftauchende oberflächliche, d. i. Epidermoidalpustelchen;

2. dieselben erscheinen durchwegs, d. i. während des Verlaufes und an jeder Eruptionsstelle in der gleichen Form und Weise;

3. sie sind stets in Gruppen und Haufen gestellt und

4. dieselben Efflorescenzen erscheinen in Nachschüben in der Randpartie eines älteren konfluierenden und verkrustenden oder sich ablösenden Herdes in ein- und mehrfacher Reihe auf entzündlicher Basis, während im Zentrum sofort oder nach kurzem Stadium des Nässens Überhäutung stattfindet und niemals Ulceration und Narbenbildung."

Wir sehen diese Kardinalforderungen Kaposis in unseren beiden Fällen erfüllt. Doch Kaposi fährt fort:

„Nun gehören nach den vorliegenden Erfahrungen noch andere wesentliche Momente zur Charakterisierung dieses Krankheitsbildes. Das ausschließliche Vorkommen bei schwangeren Frauen oder Puerperis, das begleitende, durch Schüttelfröste markierte Fieber, gewisse Prädilektionsstellen der Lokalisation,



wie Genito-Cruralregion, Mammae, Mundschleimhaut u. a. und endlich der — mit einer Ausnahme — im ersten Ausbruche oder in den Rezidiven beobachtete letale Verlauf."

Während auch die hier geforderten Momente zur Charakterisierung der Krankheit in unseren beiden Fällen fast alle beobachtet wurden, vermissen wir gerade eines der wichtigsten von Hebra schon in der Überschrift in seiner Veröffentlichung aus dem Jahre 1872 geforderten: die Schwangerschaft oder das Wochenbett. Scherber und Wechselmann legen besonderes Gewicht gerade auf dieses Moment und wollen alle anderen Fälle nicht anerkennen. Scherber sagt: „Es ist zu betonen, daß klinisch einwandfreie Fälle nur bei Frauen gefunden wurden, stets an die Schwangerschaft gebunden waren oder wenigstens in den ersten Attacken von der Schwangerschaft ihren Ausgang nahmen." Und Wechselmann: „Spätere (nach von Hebra) Autoren, vor allem schon Kaposi haben den Krankheitsbegriff erweitert, indem sie im wesentlichen geleitet von der Morphologie des Exanthems, die Krankheit auch bei Männern oder auch bei Frauen unabhängig von den Vorgängen der Schwangerschaft und Geburt beschrieben. Mit Recht hat schon Jarisch dagegen Einspruch erhoben und Scherber unter Berücksichtigung der beschriebenen derartigen Fälle auch die klinische Verschiedenheit derselben betont."

Diese Bemerkung Wechselmanns richtet sich in der Hauptsache gegen Kaposis — im Anschlusse an die beim Manne gemachte Beobachtung — Einschränkung der früher aufgestellten Forderungen: „Sicher ist nur, daß die Form, Anordnung und Ausbreitung der miliären Pustelchen, der Efflorescenzen der geschilderten Art nicht fehlen werden, sobald Impetigo herpetiformis vorliegt. — Selbst das nosologisch sicherlich wichtigste, weil höchst wahrscheinlich in der Ursache wurzelnde Moment der Krankheit, das ausschließliche Vorkommen bei Schwangeren und Wöchnerinnen kann fehlen und es bleibt sodann als einziges Charakteristicum der Impetigo herpetiformis die besprochene Eigentümlichkeit der Hauteruption zurück; die miliaren, gruppierten und in circinärer Fortschreitung auftauchenden Pustelchen."

Zu dieser Einschränkung der von-Hebraschen Forderungen zwang Kaposi sein Fall beim Manne, den wir trotz der vielfachen gegenteiligen Auffassung als einen typischen Fall von Impetigo herpetiformis ansehen müssen, eine Auffassung, wozu uns nicht Kaposis Autorität, sondern im Gegensatz zu Scherber gerade der klinische Verlauf der Erkrankung bei diesem Manne zwingt, und worauf wir später noch ausführlicher zurückkommen werden.

Auch in unseren beiden Fällen war das nach Kaposi, „nosologisch sicherlich wichtigste, weil höchstwahrscheinlich in der Ursache wurzelnde Moment der Krankheit das ausschließliche Vorkommen bei



Schwangeren und Wöchnerinnen" vermißt worden. Gleichwohl kann kein Zweifel sein, daß es sich beide Male um Impetigo herpetiformis gehandelt.

Bevor wir unsere eigne Ansicht über die Ursache der Erkrankung entwickeln, wollen wir die Erklärungsversuche der Autoren noch des näheren anführen.

Hebra erblickte bei dem Mangel anderer ätiologischer Momente in Berücksichtigung des Umstandes, daß alle 5 beobachteten Fälle bei Graviden — und nur bei solchen — vorkamen, in krankhaften Veränderungen im Genitalapparat des Weibes die Ursache der Erkrankung.

Kaposi ist geneigt, auf die pustulöse (eitrige) Beschaffenheit ihrer Efflorescenzen und die erwähnten Obduktionsbefunde die Impetigo herpetiformis als einen pyämischen Prozeß zu betrachten, fügt aber mit Reserve bei: „Ein jeder epikritische Versuch, die Beziehungen der einzelnen geschilderten Krankheitserscheinungen herauszufinden und dieselben zu einer geschlossenen Kette von Ursache und Wirkung zu fügen, dürfte nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse an unübersteiglichen Hindernissen scheitern."

Nach einer sorgfältigen Würdigung aller bis dahin beobachteten Fälle kommt Dubreuilh zu dem Schlusse: „Die Impetigo herpetiformis ist demnach besonders an eine in dem Inidividuum gelegene Prädisposition gebunden, die einmal erworben, jahrelang latent bleiben kann, um bei einer Gelegenheitsursache manifest zu werden, und dies ist am häufigsten die Schwangerschaft." Zu der Hypothese führt ihn vor allem das Unspezifische der Autopsiebefunde, bei denen sich keine Konstanz findet, und wo vielfach keine der Veränderungen den Tod erklärt.

Du Mesnil, dem die miskroskopische Untersuchung der Haut keine Erklärung brachte, drängte sich die Annahme auf, daß es sich um eine Erkrankung des Nervensystems handelte: „Wie brauchen uns nur der erwähnten Hyperästhesie des ganzen Körpers zu erinnern, ferner der Symmetrie des Ausschlages, der Kreis- und Gruppenform der Pusteln, der Abheilung, jedesmal nach bestimmter Dauer, ferner der Kopfschmerzen, der Delirien, des Herzklopfens und der profusen Schweißsekretion . . ."

Diese Annahme wird von Dauber an dem gleichen Fall, der später zur Sektion kam, widerlegt: „Während der ganzen Krankheit sind niemals Erscheinungen irgendeiner Erkrankung des Nervensystems aufgetreten." Bei der Sektion wurde Lungen- und Intestinaltuberkulose gefunden. Untersuchung des Ganglion Gasseri, des l. Gangl. supremum des Halssympathicus und des III. Astes des rechten Trigeminus war ebenfalls negativ. Aus diesen Gründen hält es Dauber für wahrscheinlicher, daß die Ursache in toxischen Einflüssen, vielleicht spezifischer Natur zu suchen sind, die von anderen Stellen des Organismus ausgehen können.

Tommasoli, der die parasitäre Theorie als eine sehr bequeme ablehnt, glaubt eine Stoffwechseldermatose vor sich zu haben. Er schreibt: diese seltsame und sehr seltene Dermatose einer eigentümlichen und mysteriösen Form der Intoxikation zu, die teils aus dem Magendarmkanal und teils und zwar in höherem Grade aus dem Gesamtorganismus totius substantiae herrührt".

Scherber, der vor allem auf eine Sterilität der Pusteln sowohl als des Blutes dringt, findet, daß es nicht zu entscheiden ist, ob der Prozeß ein rein toxischer ist, oder ob nicht Mikroorganismen unbekannter Natur die Erkrankung hervorrufen. Aber eines sei sicher, mit unseren banalen Eiterkokken habe der Prozeß absolut nichts zu tun.



An eine Fermentintoxikation denkt Wechselmann: „da auch im Tierversuch — auch bei der Einführung steriler Fermente — Fieber, Zittern, Unruhe, taumelnder Gang, Abmagerung, Schwäche, endlich auch Koma auftritt. Auch das vielfache in früheren Zeitpunkten der Schwangerschaft Rezidivieren der Krankheit und die damit verknüpfte auffällige Steigerung der Heftigkeit der Symptome spricht für eine zunehmende Insuffizienz der entgiftenden Organe und Hand in Hand damit geht eine Insuffizienz von Leber und Nieren gegenüber den in den maternen Kreislauf eintretenden Placentarfermenten.“

Die Erkrankung der Haut erklärt sich Wechselmann in gleicher Weise wie die Schädigung, die die Nieren erleiden, da ja die Haut bei deren Insuffizienz als Ausscheidungsorgan in erhöhtem Maße herangezogen wird. Der klinische Ausdruck der Hautschädigung ist das Auftreten steriler Pustelchen, die er als nekrotisierende Vorgänge auffaßt.

Scheuer suchte zu beweisen, daß dasselbe Gift — möge es woher immer stammen — sowohl die Erscheinungen der Eklampsie wie die der Impetigo herpetiformis hervorruft.

Ziemann, der das Vorkommen der Impetigo herp. beim Manne und beim nicht schwangeren Weibe für möglich hält, kommt zu dem wichtigen Schlusse: „Es sind nicht so sehr die Toxine, die von der Frucht und Placenta ausgehen, als vielmehr eine angeborene oder erworbene Schwäche irgendeines Organs mit innerer Sekretion, das der Mehrarbeit, welche die Schwangerschaft ihm auferlegt, nicht gewachsen ist. Es versagt und verursacht Ausfallserscheinungen oder Hyperfunktionserscheinungen der antagonistischen Drüsen, auf alle Fälle eine Störung des innersekretorischen Gleichgewichtes.“ Die beiden Schlußsätze in Ziemanns Arbeit seien hier noch angeführt:

1. „Die Impetigo herpet. ist eine Autotoxikose, bedingt durch Störungen des innersekretorischen Gleichgewichtes.

2. Welche Organe oder welches Organ der Ausgangspunkt der Störungen ist, wissen wir nicht.“ —

In unseren beiden Fällen ist die Tetanie wie im Experiment am 3. Tage nach der Operation aufgetreten und bis zum Tode der Kranken bestehen geblieben. Daß die Tetania strumipriva durch eine Mitentfernung der Epithelkörperchen bedingt ist, dafür hat Erdheim den unbedingten Beweis erbracht. Die Möglichkeit einer mechanischen Schädigung des kleinen Organes durch Blutung, Ligatur, Narbenzüge ist selbstverständlich zugegeben.

Die üble Prognose der postoperativen Tetanie trotz beobachteter weitgehender Besserungen bis zur Latenz der Erscheinungen und sogar zu Heilungen ist bekannt. Uns interessieren hauptsächlich für die Beurteilung des Krankheitsbildes die klinischen Erscheinungen, die die Tetanie macht, und ob die bisher beobachteten Fälle von Impetigo herpetiformis Anhaltspunkte dafür geben, daß es sich hierbei um eine Kombination mit Tetanie gehandelt haben kann.

Eppinger sagt in seiner Arbeit über Tetanie: „Bei chronischen Fällen setzen bald trophische Störungen ein; dabei kann es auch zu psychischen Veränderungen kommen (Erregungszustände, Veränderung des Intellektes, Desorientierung, Halluzinationen).“

Biedl führt als Teilerscheinungen an parathyreopriven Hunden an: „Im tetanischen Anfall steigt die Temperatur auf 41—42,5° C, äußerst frequente



dyspnoische Atmung, die von einzelnen tiefen krampfhaften Inspirationen unterbrochen wird, oder es tritt Opisthotonus und tetanischer Zwerchfellkrampf ein und das Tier geht im Anfall an Erstickung zugrunde. Sehr häufig erholen sich jedoch die Tiere selbst von einem sehr schweren Anfalle . . ., die Temperatur sinkt sogar unter die Norm und es bleibt immer eine hochgradige Mattigkeit zurück. . . . Nach einigen Anfällen magern die Tiere sehr stark ab, sie verweigern jede Nahrungsaufnahme, erbrechen wiederholt, haben häufig diarrhoische, zuweilen blutige Stuhlentleerungen und gehen spätestens 10—14 Tage nach der Operation zugrunde.

Der Sektionsbefund ist gewöhnlich ein negativer.

Bei jeder akuten Tetanie sind neben den nervösen Erscheinungen noch sonstige Symptome, vor allem trophische Störungen, wie struppiges Fell, Haarausfall, Ekzem, hochgradige Abmagerung zu beobachten, welche um so ausgesprochener sind, je länger das Tier die Operation überlebt. Endlich ist auf das ziemlich konstante Vorkommen von Albuminurie bei der Tetanie hinzuweisen."

Wir haben nun die Literatur über die bisher veröffentlichten Fälle von Impetigo herpetiformis einer Durchsicht unterworfen, wieweit sie für unsere Annahme von einer Erkrankung oder Insuffizienz der Epithelkörperchen herangezogen werden könnten. Leider ist bei einer großen Anzahl von Fällen das Hautbild allzusehr in den Vordergrund gerückt und die Beschreibung der übrigen Symptome etwas zu kurz gekommen. Gleichwohl ergeben sich noch so viele mit Tetanie übereinstimmende Symptome, daß ein sehr naher Zusammenhang beider Erkrankungen unseres Erachtens nicht in Abrede gestellt werden kann.

In dem von Hebra und Geber veröffentlichten Falle finden wir Durchfälle, teilweise blutig, Schüttelfröste, Appetitlosigkeit, Unruhe im klinischen Bilde aufgeführt. Dubreuilh erwähnt in seiner Beobachtung II (Fall von Kaposi) klonische und tonische Krämpfe und spricht von „Soubresauts de tendons". In der Beobachtung III finden wir heftige Schmerzen in den Muskeln aufgeführt (elle souffre de violentes douleurs dans les masses musculaires), außerdem gingen die Nägel verloren.

In der Beobachtung Dubreuilh's findet sich eine Lungen- und Darmtuberkulose.

Vielleicht darf hier gleich noch eine Bemerkung Biedl's Platz finden: „In bezug auf die Tetanie bei Infektionskrankheiten ist die häufige Erkrankung der Epithelkörperchen an Tuberkulose und die von verschiedenen Seiten bemerkte auffallende Häufigkeit des Chvostekschen Phänomens bei Tuberkulösen bemerkenswert."

Hier finden wir unseres Erachtens ganz zwanglos auch die Erklärung für den viel umstrittenen Fall Kaposis beim Manne, der bis in die neueste Zeit so vielen unberechtigten Widerspruch gefunden hat. Nicht der Hauterkrankung halber, sondern weil er schon seit 2 Wochen an Krämpfen gelitten hatte, war der Spitaleintritt in diesem Fall erfolgt. Und gerade in diesem Falle finden sich weitere recht beweisende Erscheinungen, die auf eine Erkrankung der Epithelkörperchen, hinweisen: Patient klagt über Gefühl von Pamstigsein in den Unterextremitäten, über zeitweiliges Einschlafen derselben, ferner finden sich Störungen der Sensibilität angeführt, sowie Blasen-, Mastdarmstörungen. Erbrechen, hochgradige Aufregung beherrschen zum Schlusse neben den Hauterscheinungen das klinische Bild. Gerade dieser Fall beweist unseres Erachtens Kaposis Meisterschaft in der Diagnosenstellung. Hier wo so vieles gegen Impetigo herpetiformis zu sprechen schien, die flüchtigen Erytheme, die Urticaria und vor allem der Umstand, daß es



sich um einen Mann handelte, all dies beirrte Kaposi nicht in seiner Diagnose. Er sah, man hatte sich bisher fundamental geirrt, er wagte diesen Irrtum zuzugeben trotz des zu erwartenden Widerspruchs. Heute können wir wohl nur annehmen, daß es sich auf Grund der außerdem vorhandenem Tuberkulose wohl um eine tuberkulöse Erkrankung der Epithelkörperchen gehandelt haben mag.

In Marets Fall finden sich blutige Stühle aufgeführt, dieselbe Kranke hatte in der späteren Publikation Gunsetts Schmerzen in Armen und Beinen.

Du Mesnil und Marx erwähnen bei der ersten Beobachtung ihres Falles choreaartige Zuckungen, beim 1. Rezidiv, das Du Mesnil allein beobachtete, leidet die Kranke an blitzartigen Schmerzen in den Beinen, und Dauber notiert bei der dritten Beobachtung im gleichen Falle Anfälle paroxysmaler Atemnot.

Dubreuilh erwähnt in seiner eigenen Beobachtung Abgeschlagenheit, Frösteln, Appetitlosigkeit und Durchfälle.

Breier notiert in seinem Falle außer Durchfällen Anfälle von Atemnot und auch noch einen eklamptischen Anfall, der leider nicht genau geschildert wird. Schulzes Kranke hat neben Schüttelfrösten lebhafte Schmerzen in den Beinen, bei Freyhans Krankem finden wir Erbrechen und Durchfälle, Withehouse beobachtete Haarausfall und Diarrhöen.

Tommasoli, der eine sehr genaue klinische Schilderung seines Falles gibt, erwähnt als besonders auffallend Schmerzen und Schwäche in den Beinen, Zittern, Zuckungen und nervöse Kontraktionen. Außerdem hat sein Patient einen Anfall, der wohl nur als tetanischer gedeutet werden kann: lanzinierende Schmerzen im Hypogastrium, starke Dyspnöe.

In Scherbers Fall finden wir Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, und Wechselmann beobachtete Schläfrigkeit, Ermüdbarkeit, auffällig reizbares Wesen, Durchfall und Haarausfall.

In Ziemanns Falle finden sich eine Reihe trophischer Störungen, die sich zwanglos durch die Annahme einer Epithelkörperchenschädigung erklären lassen. In der Anamnese wird Haarausfall, Verlust der Zähne beobachtet, und im Krankheitsverlauf erwähnt Ziemann: „Die Kranke klagt über heftige Schmerzen in den Waden und im Kreuz, die bei jedem Versuch sich aufzurichten ausgelöst werden.“ Unseres Erachtens gehören diese Schmerzen, die beim Aufrichten entstehen, in das Gebiet der Intentionskrämpfe, die man bei Tetanie wiederholt beschrieben hat.

Albuminurie fand sich in einem großen Teil der Fälle.

Bekannt ist von der Tetanie, daß sie besonders gehäuft im Frühjahr zur Beobachtung kommt. Es soll hier nicht auf Erklärungsversuche für diese eigenartige Erscheinung eingegangen werden. Auffallend ist jedenfalls, daß weitaus die Mehrzahl der Fälle von Impetigo herpetiformis, die sich in der Literatur finden, ebenfalls im Frühjahr zur Beobachtung gekommen sind.

In den beiden von uns beobachteten Fällen handelt es sich um reine Operationstetanien, die nicht wegen ihres Hautleidens, sondern nur wegen ihrer Tetanie Aufnahme im Krankenhaus gesucht hatten, es waren die Krämpfe, die im Anfang das Krankheitsbild beherrschten, genau wie in Kaposis Fall beim Manne, und erst der weitere Verlauf wird von der Erkrankung der Haut beherrscht.

Von vielen wird der Schwangerschaft nur ein begünstigendes Moment zugeschrieben zum Ausbruch der Impetigo herpetiformis, unseres



Erachtens mit vollem Recht. Als gleich begünstigendes Moment finden wir die Schwangerschaft beim Entstehen oder Manifestwerden der Tetanie immer wieder betont. Es beweist dies Frankl-Hochwarts Statistik, in welcher von 76 Tetaniefällen 28mal bei Graviden, 19mal nach der Geburt und 29mal während des Stillgeschäftes Tetanie aufgetreten ist.

Biedl sagt wörtlich: „Die Graviditätstetanie charakterisiert sich klinisch dadurch, daß die sonst von Tetanie freien weiblichen Individuen im Verlauf einer Schwangerschaft an Tetanie erkranken. Dabei kann die Tetanie seltener gleich während der ersten Schwangerschaft auftreten und sich dann bei jeder neuerlichen Gravidität mit gleicher oder verstärkter Intensität wiederholen, oder sie tritt, wie gewöhnlich erst bei einer späteren Schwangerschaft auf. Die Tetaniesymptome werden erst in einem vorgerückten Stadium der Gravidität manifest. Der Verlauf ist im allgemeinen günstig, doch sind auch einige Todesfälle beobachtet worden."

Auch eine Erklärung hierfür gibt Biedl: „Nachdem wir im Tierversuch sahen, daß nach partieller Parathyreoidektomie, die völlig symptomlos überstanden wird, eine Gravidität oder die Laktation zum Ausbruch einer Tetanie führen kann, ist der Schluß naheliegend, daß auch beim Menschen eine latent vorhandene Epithelkörpercheninsuffizienz die Grundlage bildet, auf welcher dann durch Veränderungen in der Tätigkeit der Generationsorgane und dadurch gesetzte Stoffwechselalterationen die manifeste Tetanie ausgelöst wird."

So findet sich Dubreuilhs schon oben angeführte Vermutung, daß die Schwangerschaft als Gelegenheitsursache, und zwar als die häufigste zum Zustandekommen der Impetigo herpetiformis in Betracht kommt, bestätigt. Die bereits latent vorhandene Epithelkörpercheninsuffizienz wird durch die veränderte Tätigkeit der Generationsorgane und dadurch gesetzte Stoffwechselalterationen manifest. Sie kann sich nun in dem Auftreten von Krämpfen äußern und nach der Geburt wieder latent werden. Sie kann aber auch — je nach der Schwere der Insuffizienz oder Erkrankung der Epithelkörperchen —, wenn auch in sehr seltenen Fällen zu schweren trophischen Störungen, zu Haarausfall, Zahnverlust und den oben angeführten Allgemeinsymptomen und schließlich zu dem schweren Krankheitsbild der Impetigo herpetiformis führen.

Der sowohl bei der Impetigo herpetiformis, als auch bei der Tetanie negative Sektionsbefund erlangt jetzt unseres Erachtens fast beweisende Kraft für den nahen Zusammenhang beider Erkrankungen.

Ist der Zusammenhang zwischen Tetanie und Impetigo herpetiformis tatsächlich so vorhanden, wie wir ihn im vorstehenden glauben als bestehend erwiesen zu haben, dann wäre auch der Weg für das therapeutische Handeln gegeben. Wir haben in den beiden Fällen eine Organtherapie versucht. Der Erfolg war ebenso illusorisch, wie ihn andere mit der Organtherapie der Epithelkörperchen erlebt haben. Von der Tatsache ausgehend, daß bereits Th. Kocher unter Verab-



reichung von Thyraden und Jodothyrin in hohen Dosen raschen Rückgang der Tetaniesymptome beobachtet und längeres Ausbleiben der Tetanieanfälle bei langem Gebrauch gesehen hat, haben wir auch Schilddrüsenpräparate gegeben. Wir glaubten ein übriges zu tun, indem wir das Blut einer Basedowkranken im zweiten Fall injizierten. Der letale Verlauf ließ sich nicht aufhalten, wir konnten kaum eine Verlängerung des Krankenlagers oder eine Milderung der Symptome beobachten. Es kann wohl nur eine Überpflanzung funktionstüchtiger Epithelkörperchen Heilung bringen, allerdings müßte auch dies zu einem Zeitpunkte geschehen, wo die Tetanie noch nicht zu schweren trophischen Störungen geführt hat, wo jedenfalls die schweren Erscheinungen der Impetigo herpetiformis noch nicht aufgetreten sind. In diesem vorgeschrittenen Zustande wird sich nicht nur kein Chirurg finden, der sich zu diesem Eingriff herbeiläßt, wir halten dann auch in den meisten Fällen die Korrelation mit den übrigen Drüsen mit innerer Sekretion für so weit gestört, daß wir uns kaum mehr einen Erfolg versprechen. —

Montesquieu, der im Jahre 1716 über die bei der Académie des Sciences auf die Preisfrage, welches die Funktion der Nebennieren sei, eingelaufenen Arbeiten das Urteil als Preisrichter zu fällen hatte und niemanden den Preis zuerkennen konnte, schloß damals sein Urteil: „Le hasard fera peut-être quelque jour ce que tous les soins n'ont pu faire."

Der Zufall hat auch uns den Weg gewiesen, und so dürfen wir wohl den zweiten Schlußsatz Ziemanns in seiner Arbeit „Über Impetigo herpetiformis" aus dem Jahre 1916 dahin umändern: „Die Impetigo herpetiformis ist eine Autotoxikose, bedingt durch den Ausfall der Epithelkörperchenfunktion."

Literatur.

Ausführliche Literaturangabe bis zum Jahre 1909 bei Scherber, Zur Kenntnis der Impetigo herpetiformis. Dieses Archiv **94**, 227. 1909. — Wechselmann, Über Impetigo herpetiformis grav. Hebrae und die Pathogenese der großen Schwangerschaftsdermatose. Dieses Archiv **102**, 207. 1910. — Scheuer, Zur Frage der Ätiologie der Imp. herb. Dieses Archiv **103**, 295. 1910. — Ziemann, Über Impetigo herp. Dermatol. Zeitschr. **23**, 485. 1916. — Eppinger, Die Tetanie in Kraus-Brugsch. Spezielle Pathol. u. Therap. innerer Krankheiten. 1, 601. 1919. — Bendix, Spasmophilie in Eulenburgs Realencyclopädie. **13**, 593. 1914. — Biedl, Innere Sekretion **1**. 1913.



Über Gefäßbündel an den Haaren des Backenbartes bei einem Australier.

Von

P. Schiefferdecker.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Preußischen Akademie der Wissenschaften in Berlin.)

Mit 5 Textabbildungen.

Vor einigen Jahren sandte mir Herr Prof. Klaatsch auf meine Bitte freundlichst ein Stück Haut aus der Parotidengegend eines älteren Australiers, dessen Leiche er von seiner Reise mitgebracht hatte, und der nach seinen Angaben einen starken Backenbart besessen hatte. Das ging auch aus den Präparaten hervor, die aus diesem Hautstücke angefertigt wurden, sehr starke Barthaare waren auf ihnen häufig zu finden. Bei der näheren Durchsicht dieser Präparate fiel mir nun etwas sehr Merkwürdiges auf, ich sah auf Flächenschnitten Gefäßknäuel frei mitten im Bindegewebe des Coriums liegen. Ich wußte zunächst nicht, was ich aus diesen eigentümlichen Bildungen machen sollte, Flächenschnitte aus verschiedenen Ebenen im Vergleich mit Querschnitten klärten mich über die Sachlage auf. Auf dem Flächenschnitt fand man in bestimmten Ebenen Gefäßknäuel, die jenen Gefäßknäueln entsprachen, den Haarbalgscheiden dicht anliegend. Auf Abb. 1

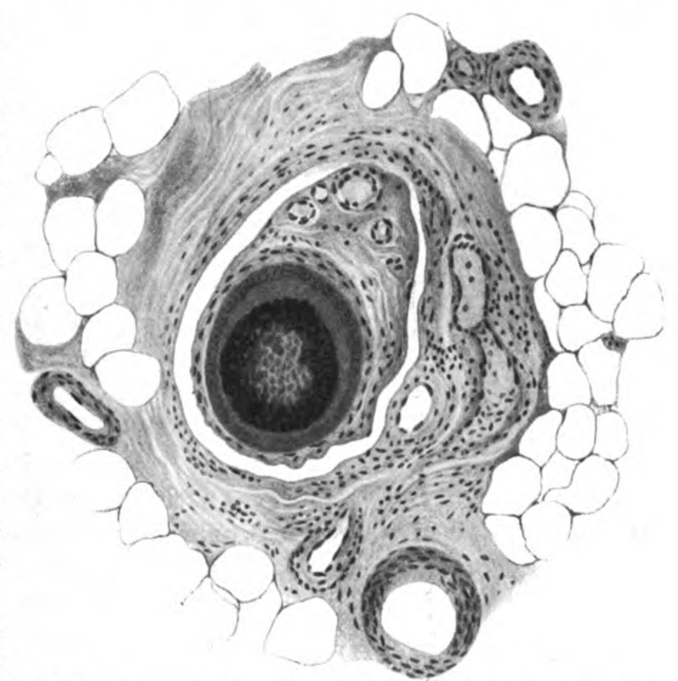


Abb. 1. Diese und alle weiteren Abbildungen stammen aus der Haut der Parotidengegend eines älteren Australiers mit starkem Backenbarte. Von einem Flächenschnitte in der Gegend des Unterhautfettgewebes. Gefäßknäuel neben dem unteren Teile eines Haares. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 142.

sieht man einen solchen Gefäßknäuel der Wurzelpartie eines Haares direkt anliegend. Diese Schnittebene geht bereits durch das Unterhautfettgewebe, wie die ringsherum liegenden Fettzellen erkennen lassen. Auch größere Arterien liegen in dieser Schicht. In Abb. 2 sehen wir ein Bild aus einer höheren Ebene. Der ziemlich große Gefäßknäuel liegt hier einem Haare etwa in der Mitte seines Verlaufes an. Sieht man diese Gefäßknäuel genauer an, so ergibt sich, daß es eigentlich keine richtigen Knäuel sind, sondern Querschnittsbilder von Gefäßbündeln, in denen die Gefäße leicht geschlängelt verlaufen. Man findet darin arterielle und venöse Gefäße, die zum Teile im Querschnitte, zum Teil im Schrägschnitte getroffen sind. Es sind ziemlich zahlreiche Gefäße, die ein verhältnismäßig recht dickes Bündel bilden. Dieses Bündel ist in das Bindegewebe des Coriums eingelagert, wird von Bindegewebszügen desselben durchsetzt und umschlossen, und grenzt sich ziemlich scharf gegen die Umgebung ab. Auf den Flächenschnitten ergab sich weiter, daß diese Gefäßbündelquerschnitte nicht immer genau an derselben Seite des Haares liegen, immerhin im allgemeinen mehr nach der unteren Seite hin, aber fast niemals genau auf der unteren Seite, sondern mehr oder weniger seitlich um das Haar verschoben. Ich suchte auf den Querschnitten der Haut zuerst immer vergeblich nach diesen Gefäßbündeln, die doch nach den Flächenbildern zu urteilen unmittelbar den Haaren anliegen mußten, also eigentlich ganz leicht zu finden sein mußten. Hin und wieder sah ich ja an dem Haarbalge ein Blutgefäß aufsteigen, aber nichts von diesen Gefäßbündeln. Allmählich fand ich aber solche auf diesen Querschnitten für sich isoliert liegen, ohne Haar. In Abb. 3 ist ein solches Bild wiedergegeben. Man sieht hier, in der Fettschicht beginnend, ein breites Gefäßbündel bis dicht unter die Oberhaut hin aufsteigend. Die Oberhaut und das Bindegewebe des Corium sind nur angedeutet, um die Gefäße selbst, welche durch ihre Endothelkerne sich scharf abheben, möglichst deutlich hervortreten zu lassen. Es ist dieses ja nur ein Längsschnitt durch ein solches Gefäßbündel, vollständig würde dieses weit mehr Gefäße enthalten, welche oberflächlicher und tiefer als die hier dargestellten liegen würden und so zusammen einen recht dicken Strang bilden würden. Die Gefäße verlaufen leicht

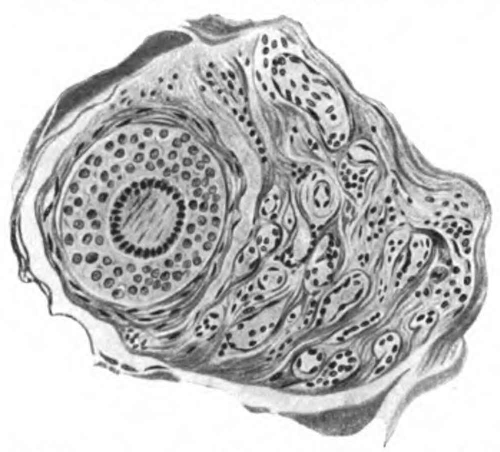


Abb. 2. Aus einem Flächenschnitte durch das Corium. Gefäßknäuel neben einem Haare. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 142.

geschlängelt. In den oberen Teilen des Bildes sieht man ein paar Stückchen von Talgdrüsen und an diesen hinziehend eine Fortsetzung des Gefäßbündels mit besonders feinen Gefäßen. Diese Fortsetzung liegt hier etwas seitlich von dem Hauptbündel, das Bindegewebe darin ist dichter und dunkler gezeichnet und zeichnet sich in der Natur aus durch einen sehr großen Kernreichtum. Das Bindegewebe in den sonstigen Bündeln ist nicht besonders ausgezeichnet. Die feinen Gefäßenden dieses Bündels ziehen augenscheinlich zu den Talgdrüsen hin und verästeln sich um diese. Oben in der nur angedeuteten Oberhaut liegen zwei Haare, die auch nur angedeutet sind, an der rechten Seite am untersten Ende des Oberhautzapfens liegt ein kreisförmiger Haarquerschnitt, auch nur angedeutet. Es gelang mir im ganzen nur selten, solche Längsschnitte von diesen Bündeln zu erhalten. Die Querschnitte der Haut waren so orientiert, daß die Haare möglichst genau in ihrem schrägen Verlaufe getroffen wurden, daß das Haar also einen oberen und unteren Kontur möglichst deutlich zeigte. Da, wie ich oben schon bemerkte, diese Gefäßbündel fast nie direkt auf der unteren Fläche des Haares liegen, sondern immer etwas seitlich verschoben, so war es nur natürlich, daß ich sie auf diesen Querschnitten der Haut nicht an den Haaren entlang laufen sah. Die Gefäßbündel sind andererseits so dick, daß ein



Abb. 3. Aus einem Querschnitte der Haut. Epidermis und Bindegewebe nur angedeutet. Man sieht die zahlreichen, aufsteigenden Blutgefäße des der Länge nach getroffenen Gefäßbündels. Oben Reste einer Talgdrüse und neben dieser eine Anzahl von feinen Gefäßen, deren Wände als Kernreihen erscheinen, eingelagert in einem dunkleren Gewebe, das sehr kernreiches Bindegewebe bedeutet. Hämatoxyiln-Eosin. Vergr. 73.

paar Längsschnitte durch sie hindurch gelegt werden können, ohne daß das Haar selbst getroffen wird. So kommt es, daß man oft die Gefäßbündel für sich ohne Haar verlaufen sieht. Wohl aber findet man an ihnen anliegend mehr oder weniger große Stücke der Talgdrüsen, die ja seitlich dem Haare ansitzen. Bei weiterer Durchsicht der Präparate gelang es mir auch, Haare zu finden, an denen zwar nicht die ganzen Bündel, aber doch Stücke von solchen in die Höhe zogen. Immer zeigte es sich, daß sie schließlich zu den seitlich liegenden Talgdrüsen hinzogen, um sich an diesen zu verästeln, und hier fand sich immer wieder zwischen diesen Endverästelungen jenes sehr kernreiche Bindegewebe, das ich schon erwähnt habe. Dieses Bindegewebe macht durch seinen Kernreichtum einen lymphoiden Eindruck. Nun hatte ich zwar die Gefäßbündel selbst einigermaßen klar bekommen, auch in ihrer Lage zu den Haaren, aber es fehlte mir immer noch die Erklärung für jene isoliert, ohne Haar, im Corium liegenden Gefäßbündelquerschnitte, die mir zuerst auf Flächenschnitten als isolierte Gefäßknäuel so aufgefallen waren. Es zeigte sich, daß diese isolierten Querschnitte nur in bestimmten Schichten des Coriums auftraten. Schließlich fand ich auf den Querschnitten auch hierfür die Erklärung. Das an dem Haare in die Höhe ziehende Gefäßbündel biegt, in einer bestimmten Höhe angelangt, von dem Haare seitlich ab, und zwar unter einem ziemlich großen Winkel und verläuft zu den seitlich gelegenen Talgdrüsen hin, um sich an diesen zu verästeln. Werden die Bündel auf diesem Wege zwischen Haar und Drüse getroffen, so erscheinen sie isoliert und es erklärt sich nun auch das eigentümliche Bild, das diese isolierten Gefäßbündelquerschnitte oft zeigen, daß nämlich ihre Gefäße ziemlich stark schräg getroffen sind. In dieser Strecke zwischen Haar und Drüse verläuft das Gefäßbündel naturgemäß schräg zur Oberfläche der Haut.

Wir haben also an den Barthaaren dieses Australiers starke Gefäßbündel, welche von unten auf an dem Haare emporziehen, dieses recht dicke Haar mit Blut versorgen, dann aber zu den Talgdrüsen hinlaufen und in diesen eine reiche Endverästelung bilden in einem sehr kernreichen Bindegewebe, das also voraussichtlich eine größere Menge von Lymphzellen in sich enthalten wird.

Wie kommt es nun, daß hier bei dem Australier diese merkwürdigen Bildungen auftreten, die, soweit mir bekannt, bisher sonst noch nicht gesehen worden sind? Allein oder hauptsächlich zur Ernährung des ja allerdings recht dicken Haares können sie nicht dienen, das geht auch schon daraus hervor, daß ihre reiche Endverästelung an den Talgdrüsen stattfindet. Sie müssen also hauptsächlich zur Ernährung dieser bestimmt sein. Nun zeigt sich, daß der Australier so große Talgdrüsen besitzt, wie ich sie bisher noch niemals gefunden habe. Es sind Talg-



drüsen, die mitunter schon an kleine Meibomsche Drüsen erinnern. Auf der Abb. 4 habe ich solche Drüsen vom Querschnitte der Haut darstellen lassen. Man sieht, es sind ganz ungemein große Bildungen. Sie nehmen die Räume zwischen den Haaren zum größten Teile ein und reichen tief hinunter in das Corium. Wie dicht diese Drüsen liegen,

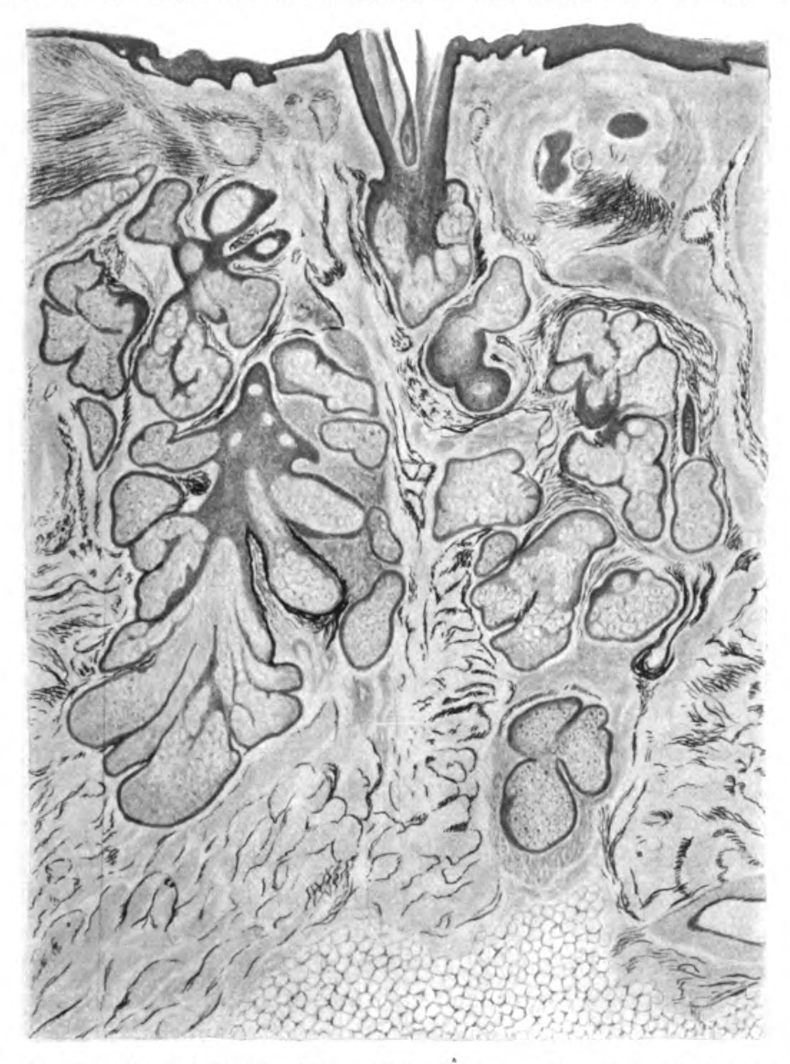


Abb. 4. Aus einem Querschnitte der Haut. Große Talgdrüsen in guter Ausbreitung getroffen. Die schwarzen Fasern sind elastische Fasern, die für diese Arbeit keine Bedeutung haben. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 42.

geht sehr deutlich aus Fig. 5 hervor, welche von einem Flächenschnitte aus der Schicht, in der die Talgdrüsen hauptsächlich liegen, entnommen, die flächenhafte Ausdehnung derselben deutlich erkennen läßt. Die einzelnen Felder, welche je ein Haar mit den zugehörigen Talgdrüsen enthalten, sind nur durch dünne Bindegewebszüge voneinander getrennt,

nehmen also fast die ganze Fläche des Coriums hier ein. Sehr deutlich traten auf diesem Präparate die beiden Abteilungen jeder Talgdrüse hervor, die mit protoplasmatischen Zellen und die mit fetthaltigen versehenen. Die ersteren erschienen weit dunkler als die letzteren. Sie sind in dieser Weise auch auf der Abbildung dargestellt worden. Man erkennt, daß die protoplasmatischen Abschnitte sehr umfangreich sind, was für einen starken Nachwuchs von Drüsenzellen und damit für eine starke Sekretion spricht, damit dann wieder für ein starkes Ernährungsbedürfnis der Drüsen. Daß Drüsen von solcher Größe und Beschaffenheit viel Blut brauchen, ist klar, immerhin bin ich doch erstaunt über die Menge des Blutes, die durch diese Gefäßbündel ihnen zugeführt wird. Liegt doch an jedem Haare ein solches Gefäßbündel an, das nur für die zu diesem Haare gehörigen Drüsen bestimmt ist. Auf den Flächenschnitten sieht man in bestimmten Schichten mitunter auch kleine Arterien, die sich gabelförmig teilen, und dann mit je einem Aste zu einem solchen Gefäßbündel hinziehen, um dieses mit Blut zu versorgen. Es muß in diesen Drüsen also ein verhältnismäßig sehr starker Stoffwechsel stattfinden, und hierdurch erklärt sich wohl auch die Anlagerung des lymphoiden Bindegewebes. Man sieht, daß die Drüsen immer mit mehreren Ausführungsgängen in den Haarbalg einmünden. Vielfach zeigen diese Ausführungsgänge nichts Besonderes, mitunter aber sind sie auch auffallend lang und so scharf ausgebildet, daß sie kaum noch an Talgdrüsenausführungsgänge erinnern. Es scheint mir dies dafür zu sprechen, daß das Sekret dieser Drüsen ein verhältnismäßig leicht flüssiges sein muß und das läßt sich wieder verstehen bei der starken Blutversorgung der Drüsen.

Nach dem Gesagten können wir annehmen, daß die Haare des Backenbartes eines Australiers außerordentlich gut eingefettet sein werden, und nicht nur die Haare, sondern auch die Haut auf der sie stehen. Das mehr flüssige, ölartige Sekret der großen Talgdrüsen muß sich ja über die ganze Wangenhaut verbreiten. Dazu kommen dann noch die anderen Drüsen dieser Gegend. In meiner großen Hautdrüsenarbeit, von der ich bis jetzt nur die Hauptergebnisse als vorläufige Mitteilung habe veröffentlichen können[1]), konnte ich nachweisen, daß in dieser Hautgegend des Australiers noch zwei andere Drüsenarten vorhanden sind: die apokrinen und die ekkrinen Drüsen, große und kleine Schweißdrüsen. Auch diese ergießen ihr Sekret entweder direkt auf die Haut (die ekkrinen Drüsen) oder in die Haarbälge dicht vor ihrer Ausmündung (die apokrinen Drüsen). Das Sekret dieser drei Drüsenarten wird sich also hier auf der Haut mischen. So wird die Menge des gelieferten Drüsen-

[1]) Schiefferdecker, P., Die Hautdrüsen des Menschen und der Säugetiere, ihre biologische und rassenanatomische Bedeutung sowie die Muscularis sexualis. (Vorläufige Mitteilung). Biol. Centrabl. **37**. 1917, Nr. 11, S. 534—562.



sekretes so groß sein, daß man mit einer gewissen Berechtigung von einem „Hautdrüsenorgane der Parotidengegend“ bei den männlichen Australiern sprechen könnte. Ich will hier indessen nur die eigentümliche Beschaffenheit dieser Hautgegend besonders hervorheben, ohne dafür eintreten zu wollen, daß hier wirklich ein Hautdrüsenorgan anzunehmen sei. Ich habe ja bisher leider nur Gelegenheit gehabt, dieses eine Hautstück eines Australiers zu untersuchen. Es fehlt mir daher jegliches Urteil darüber, wieweit die hier besprochenen Drüsen auf der

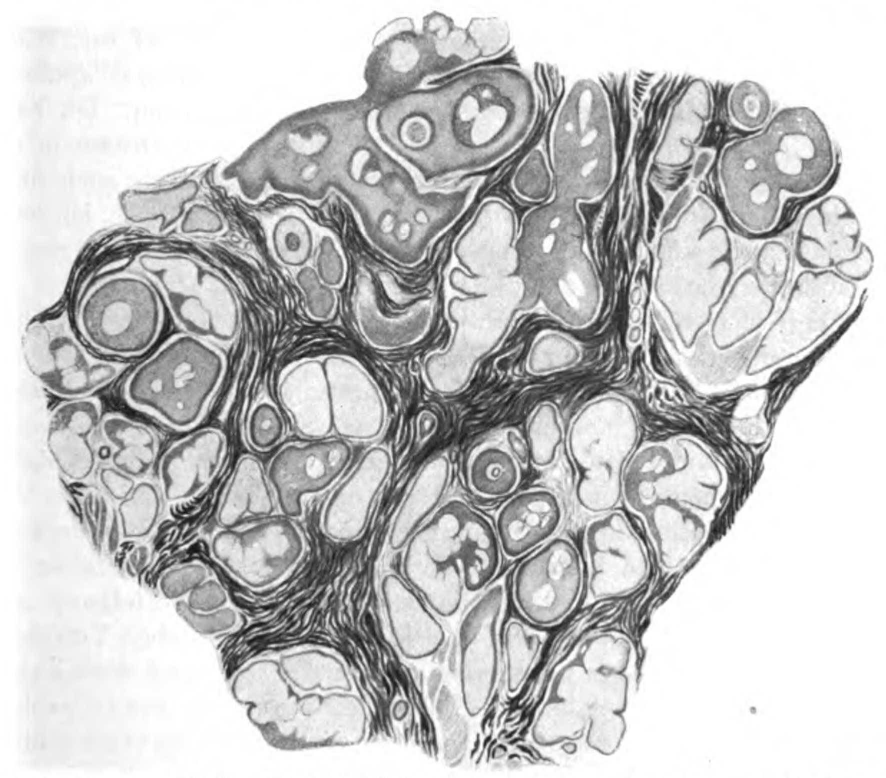


Abb. 5. Aus einem Flächenschnitte der Haut durch die Gegend des Corium, in der die Talgdrüsen sich am stärksten ausbreiten. Haare mit den zugehörigen Talgdrüsen zu Feldern vereinigt, die durch Bindegewebszüge getrennt sind. Die dunklen Teile der Drüsen sind die protoplasmatischen, die hellen die fetthaltigen. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 42.

übrigen Haut des Australiers verbreitet sind. Ich habe, wie ich in der oben zitierten Arbeit mitgeteilt habe, solche apokrinen Drüsen bei anderen Menschen nur in bestimmten, beschränkten Abschnitten der Haut nachweisen können, so bei einem Kamerunneger außer in der Achselhöhle, wo sie bei allen Menschen vorzukommen scheinen, am Mons pubis und auf dem unteren und mittleren Teile des Bauches, auf dem oberen Teile des Bauches und auf der Brust fehlten sie schon. An Hals und Kopf fehlten sie ebenfalls. Bei einem Chinesen fand ich sie ebenfalls am Mons pubis, dann, in allmählich immer mehr ab-

nehmender Menge, über den ganzen Bauch hin und noch in der Brusthaut, an Hals und Kopf waren sie nicht mehr nachweisbar. Bei Deutschen fanden sich diese Drüsen nur noch am Mons pubis, und zwar nur noch beim deutschen Weibe, beim Manne nicht mehr, auf Bauch, Brust, Hals und Kopf nicht mehr. Allerdings mit der Einschränkung, daß beim deutschen Weibe auch auf der Haut des unteren Bauches sich solche Drüsen noch mitunter fanden. Außerdem finden sie sich bei Deutschen aber noch an anderen Stellen, so am Damm, Labium majus, Inguinalfalte, Augenlid, ferner als Ohrenschmalzdrüsen, Axillardrüsen, Afterdrüsen. Bei den von mir untersuchten Ostaffen, Mandrill und zwei Meerkatzenarten fanden sich dagegen apokrine Drüsen in der Haut des Körpers in weiterer Verbreitung. Ich habe damals hervorgehoben, daß, wenn der Australier solche Drüsen in der Parotidengegend besitzt, es wohl wahrscheinlich ist, daß sie auch sonst in seiner Haut in weiterer Verbreitung vorhanden sein werden, ich habe hierüber aber keine Untersuchung anstellen können, da ich, wie gesagt, nur dieses eine Stück Haut untersuchen konnte.

Wenn hier die nächste Deutung für die Funktion dieser Gefäßbündel und damit auch für den Grund ihres Vorkommens die ist, daß sie die großen Talgdrüsen zu ernähren haben, so habe ich doch oben schon hervorgehoben, daß es sehr auffallend ist, daß zu diesem Zwecke solche Gefäßbündel sich ausgebildet haben sollten. Ich halte es daher für durchaus möglich, daß sie ein Erbgut darstellen von tierischen Vorfahren des Menschen her und ursprünglich eine ganz andere Bedeutung gehabt haben. Dann würde ihr Vorkommen bei dem Australier um so wichtiger sein und eine Spur darstellen, bei deren Verfolgung man vielleicht auf Tiere stoßen könnte, welche mit den tierischen Vorfahren des Menschen irgendwie näher verwandt sind. Man muß doch sagen, daß zur Ernährung von diesen Talgdrüsen irgendeine etwas größere Arterie vollkommen genügt hätte, und daß die Entstehung eines solchen Gefäßbündels zu einem derartigen Zwecke kaum verständlich ist. Es ist ja auch sehr merkwürdig, daß in diesen Gefäßbündeln die bei weitem meisten Gefäße einen venösen Charakter zu haben scheinen. Auch das würde dafür sprechen, daß diese Gefäßbündel ursprünglich eine ganz andere Bedeutung gehabt haben werden und daß sie auch für den Australier vielleicht noch eine ganz besondere Bedeutung besitzen, die wir vorläufig nicht erschließen können. Auch die Bildungen des lymphoiden Bindegewebes würden hierfür sprechen.

Sehr wichtig würde es nach dem Gesagten auch sein, die Haut der Parotidengegend einer Australierin zu untersuchen, um zu sehen, wie die Verhältnisse hier liegen. Da bei dieser die großen Barthaare und damit, wahrscheinlich wenigstens, auch die großen Talgdrüsen fehlen würden, so würde man, falls sich auch hier Gefäßbündel vorfinden wür-



den, mit großer Sicherheit schließen können, daß diese in der Tat als altes Erbgut anzusehen sind und eine ganz besondere Bedeutung besitzen.

Wahrscheinlich wird der Backenbart des Australiers auch ziemlich starke Düfte verbreiten, die sexuell von Bedeutung sind, und insofern würde dieser Bart dann allerdings auch als ein „spezifisches Duftorgan" anzusehen sein. Alles dieses sind aber nur Möglichkeiten und Wahrscheinlichkeiten, die erst durch weitere Studien an der Australierhaut bewiesen werden müßten. Die vorliegende kleine Arbeit kann zunächst nur den Zweck haben, auf diese merkwürdigen Bildungen aufmerksam zu machen.



Über morphologische Sekretionserscheinungen in den ekkrinen Hautdrüsen des Menschen.

Von

P. Schiefferdecker.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Preußischen Akademie der Wissenschaften in Berlin.)

Mit 2 Textabbildungen.

Im November 1917 ist eine vorläufige Mitteilung über eine umfangreiche Arbeit von mir erschienen, in der ich die Hautdrüsen des Menschen und der Säugetiere behandelt habe. Diese vorläufige Mitteilung erwies sich als nötig, da die Arbeit selbst infolge der durch den Krieg usw. entstandenen Schwierigkeiten bis jetzt noch nicht hat erscheinen können. In dieser vorläufigen Mitteilung nun habe ich kurz bekannt gegeben, daß ich die Hautdrüsen der Säugetiere und des Menschen im Anschlusse an Ranvier und Eggeling einteile in „holokrine" (die Talgdrüsen oder „Haardrüsen", wie ich sie zu benennen vorgeschlagen habe) und in „merokrine" Drüsen, die bisher als „Schweißdrüsen" bezeichneten Drüsen, und daß ich diese dann noch weiter einteile in die „ekkrinen" Drüsen (die bisher als „kleine Schweißdrüsen" bezeichneten Schweißdrüsen des Menschen, die Drüsen der Sohle von Katze und Hund, die Drüsen in der Rüsselscheibe des Schweines usw.) und in die „apokrinen" Drüsen (die bisher als „große Schweißdrüsen" bezeichneten Drüsen des Menschen, die Drüsen der behaarten Haut der meisten Säugetiere und die Milchdrüsen und Mammardrüsen). Für den kurzen Gebrauch in Arbeiten habe ich die „ekkrinen" Drüsen auch als „e-Drüsen" und die „apokrinen" Drüsen auch als „a-Drüsen" bezeichnet. Ich habe dann weiter kurz mitgeteilt, daß der Vorgang der Sekretion bei den beiden Drüsenarten wesentlich verschieden voneinander ist: bei den „e-Drüsen" erfolgt wahrscheinlich nur ein einfacher Austritt von Flüssigkeit aus den Zellen, vielleicht hin und wieder auch ein Austritt von kleinen Kügelchen oder Tröpfchen unbekannter Natur, ohne daß dabei die Zellen geschädigt werden oder ihre Gestalt wesentlich verändern. Bei den „a-Drüsen" dagegen zeigen die Zellen sehr wesentliche Veränderungen, es findet sich ein vollständiger Kreis von Sekretionsstadien.



Der Vorgang des Austretens von kleinen Kügelchen oder Tröpfchen aus den Zellen der „e-Drüsen“ ist bisher nur von Ranvier gesehen und kurz beschrieben worden. Er sagt (S. 1121) das folgende:

„C. Les cellules glandulaires sudoripares n'ont pas de membrane d'enveloppe ni de cuticule; mais, dans certaines régions du tube sécréteur des glandes de la pulpe des doigts de l'homme adulte, elles montrent sur leur face libre, une bordure de laquelle se dégagent des gouttes ou plutôt des globes de matière colloide. Chez le Vespertilio murinus et chez diverses chauves-souris, cette matière s'accumule pendant l'hiver dans les ampoules qui caractérisent les glandes sudoripares des mammifères de cette famille.“

Das Auftreten dieser von Ranvier beschriebenen Tröpfchen oder Kügelchen muß sehr selten sein, denn Ranvier beschreibt es nur von dieser einen Stelle. Ich selbst habe sehr viele ekkrine Drüsen bei meinen Untersuchungen durchgesehen und diese Tröpfchen nirgends gefunden. Nur bei einem Sudanneger fand ich bei den ekkrinen Drüsen des Mons pubis und der behaarten Kopfhaut solche Bilder. Ich habe sie hier in den Abb. 1 und 2 wiedergeben lassen. Wie man sieht, treten aus dem dem Lumen zugewandten Rande der Drüsenzellen kleine, zunächst kegelförmige oder langgestreckte Bildungen aus, welche dann, indem sie weiter aus der Zelle hervortreten, allmählich sich abrunden und schließlich als kleine Kügelchen sich von der Zelle trennen und frei im Lumen liegen. Sie färben sich mit Eosin in gleicher Weise wie die Zellen. Wie Ranvier das auch beschreibt, wird die Gestalt der Drüsenzelle durch den Austritt dieser Körnchen nicht weiter verändert, auch ihr Rand erscheint nach der Loslösung der Kügelchen wieder intakt. Es können diese Kügelchen daher sehr wohl, wie Ranvier das angenommen hat, aus einer kolloiden Masse bestehen.

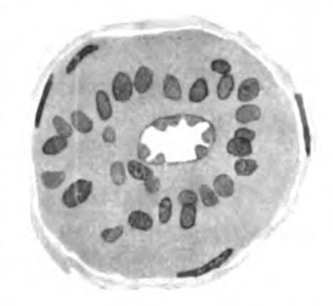


Abb. 1.

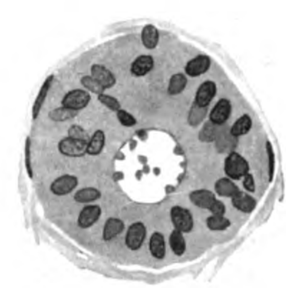


Abb. 2.

Abb. 1 und 2 Schnitte durch ekkrine Drüsenschläuche vom Mons pubis eines Sudannegers. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 520. — Abb. 1. Die kegelförmigen Anfangsstadien der heraustretenden kolloidalen Tröpfchen oder Kügelchen. — Abb. 2. Kegelförmige und längliche Anfangsstadien und freie Kügelchen oder Tröpfchen im Lumen.

Diese Kügelchen können kaum etwas anderes sein als eine besondere Form des Sekretes dieser Drüsen. Für gewöhnlich scheint dasselbe so flüssig zu sein, daß es auf den Präparaten nicht sichtbar hervortritt. Hin und wieder scheint es aber eine andere, festere Beschaffenheit anzunehmen und dann zu diesen kolloiden Kügelchen zu werden. Wahrscheinlich wird es in solchen Fällen nicht einfach konzentrierter sein, sondern seine ganze Beschaffenheit in etwas geändert haben. Das wird



dann wohl wieder mit besonderen Körperzuständen zusammenhängen. Alles Nähere hierüber ist noch dunkel.

Wegen dieser Seltenheit des Vorkommens habe ich diesen einfachen Befund hier beschrieben und abgebildet. Vielleicht können von den Hautärzten noch weitere derartige Beobachtungen gemacht werden, nachdem einmal wieder die Aufmerksamkeit auf diesen Punkt gerichtet ist, und vielleicht gelingt es auch gerade durch die Beobachtung bei Krankheiten die Ursache dieser Erscheinung aufzufinden. Um dem Dinge einen kurzen Namen zu geben, könnte man vielleicht von einer „Tröpfchensekretion“ der ekkrinen Drüsen sprechen, die unter bestimmten Verhältnissen auftritt, während für gewöhnlich eine „flüssige Sekretion“ besteht. Ein besonderer, beständiger Sekretionszyklus, von dem die genannten Formen zwei Phasen darstellen, scheint jedenfalls nicht vorhanden zu sein, sonst müßte man die Kügelchen öfter zu Gesicht bekommen. In dieser Hinsicht bleibt also ein sehr wesentlicher Unterschied zwischen den ekkrinen und den apokrinen Drüsen bestehen, abgesehen von den zahlreichen weiteren Unterschieden.

Literatur.

Ranvier, L. (1879). Sur la structure des glandes sudoripares. Compt. rend. Acad. Sciences, Paris, T. 89, 29. Dec. 1879, S. 1120—1123. — Schiefferdecker, Paul (1917). Die Hautdrüsen des Menschen und der Säugetiere, ihre biologische und rassenanatomische Bedeutung sowie die Muscularis sexualis. (Vorläufige Mitteilung). Biol. Centralbl. 37, 1917, Nr. 11, S. 534—562.



(Aus dem Pathologischen Institut des Auguste Victoria-Krankenhauses Berlin-Schöneberg [Prosektor: Prof. Dr. Carl Hart].)

Über die Verkalkungen im Unterhautzellgewebe.

Von
Robert Schnitzer,
Assistent am Institute.

Mit 5 Textabbildungen.

Kalkeinlagerungen in die menschliche Haut sind in mannigfachen Formen von zahlreichen Autoren beschrieben worden. Z. T. handelt es sich dabei um isolierte Herde, z. T. verkalkte Geschwülste, verkalkte Atherome, verkalkte Narben und entzündliche Neubildungen, zum anderen Teile um kalkhaltige Knoten der Haut, die bald regionär beschränkt auftreten, bald überall verbreitet sind und sowohl mit Zerstörung von Knochengewebe, also im Sinne der Virchowschen Kalkmetastase, als auch bei grob intaktem Skelettsystem auftreten können. Kürzlich hat Kerl[25]) zahlreiche Fälle von Hautverkalkungen beschrieben und dabei fast für alle bisher beschriebenen Formen dieser Erkrankung Beispiele anführen können. Es sind darunter mehrere Fälle von Hauttuberkulose, bei denen sich die Kalkkonkremente teils in den Riesenzellen, teils im Bindegewebe der Umgebung fanden. Ein weiterer Fall zeigte multiple verkalkende Schwielen im Unterhautzellgewebe, die am Rücken zu vereiterten Druckgeschwüren oberhalb der Kalkherde führten. Histologisch fand man im Grunde der Geschwüre, die bis in die mittleren Cutisschichten reichten, zerfallenes und entzündlich infiltriertes Bindegewebe mit Kalkkrümeln. Ferner beschreibt Kerl einen Fall von Hautverkalkungen bei einem einundfünfzigjährigen Manne, der an einer chronischen lymphatischen Leukämie litt. Auch hier waren die scharf abgegrenzten halbkugelig vorgewölbten Knoten z. T. geschwürig zerfallen, z. T. war die darüber liegende Haut livide blaurot verfärbt. Bei seinem letztem Falle, anscheinend einem jüngeren Individuum, hatte vor Jahren die Erkrankung mit Fieber, Gelenkschwellungen und Steifheit in allen Muskeln eingesetzt. Nach wiederholten Rezidiven kam es schließlich zur Ausbildung eines Krankheitsbildes, das durch Contracturen der Gliedmaßen, Atrophie der Haut und harte höckrige Einlagerungen in die Muskulatur der Gliedmaßen,



des Rumpfes und in die Haut charakteristiert war. Diese Krankheit, die er als Calcinosis interstitialis bezeichnet, setzt er in enge Beziehung zur Myositis ossificans. Ganz ähnliche Fälle wurden bereits von Wildbolz[12]), Neuwirth[7]), Krause[4]) und Trappe[40]), Jadassohn[14]) und vor allem von Versé[8]),[9]) beschrieben. Von allen Autoren wird ein ziemlich gleichförmiges Krankheitsbild angegeben. Es treten in der Haut derbe Knoten auf, die später nach außen aufbrechen und dabei krümelige Kalkmassen entleeren. Z. T. handelt es sich um vereinzelte, regionär beschränkte Herde, wie sie z. B. Dünin[17]) beschreibt, wo sich derartige Veränderungen nur an den Händen zeigten, z. T. aber sind es Fälle, die unter dem Bilde einer schweren Allgemeinerkrankung verlaufen und schließlich zum Tode der meist jüngeren Kranken führen. [Dietschy[16])]. Bei Versé finden wir zwei Fälle von Calcinosis, von denen der eine an einer myelogenen Leukämie litt und in Lungen und Herz ausgedehnte Verkalkungen aufwies, während der andere Fall nach ausgedehnter Kalkablagerung in der Haut, Muskel- und Gelenkbindegewebe, die zu förmlicher Panzerung des Kranken führte, mit schweren Contracturen der Gliedmaßen schließlich an einer eitrigen Zellgewebsentzündung der Haut zugrunde ging. Versé hält diese Erkrankung, die Calcinosis universalis, für eine Krankheit sui generis, „die vorwiegend Individuen in den beiden ersten Lebensdezennien befällt und dann einen entschieden progredienten und deletären Verlauf nimmt, während sie in den wenigen Fällen, die Leute in den höheren Lebensaltern betrafen, sehr viel milder auftritt und unverkennbar die Tendenz zur Lokalisation zeigt". Daß ältere Individuen vorwiegend an Armen und Händen, jüngere dagegen hauptsächlich und zunächst an den Beinen die Erkrankung zeigen, hält Versé für die Beurteilung der Fälle für ebenso belanglos wie die nicht immer gleiche chemische Zusammensetzung des zur Ablagerung kommenden Kalkes. Ätiologisch nimmt Versé wie auch die meisten anderen Autoren eine rheumatische Allgemeinerkrankung, zum mindesten als Gelegenheitsursache an. Zugleich hat Versé diesen Fall histologisch sehr sorgsam untersucht und hat dabei auch gerade jüngste Veränderungen beschrieben. Die Verkalkungen bilden sich durch Anlagerung feinster glänzender Kalkkügelchen und Körnchen an die zarten Fibrillen des Bindegewebes von außen. Das Bindegewebe ist homogen und gequollen, die elastischen Fasern verbreitert, unregelmäßig, starr, mehrfach gebrochen, häufig die ersten Angriffspunkte für die Verkalkung. Schon Löwenbach[6]) hatte darauf hingewiesen, daß in der Haut gerade die elastischen Fasern zur Verkalkung neigen, wie dies Davidsohn[2]),[3]) für die Lunge schon früher beschrieben hatte. Auch Jadassohn glaubt für die multiplen Verkalkungen, die er bei seinem Falle beobachtete, eine Erklärung dadurch zu finden, daß sich an dem Orte der ersten Verkalkung



Striae gefunden hätten, was ja für eine Erkrankung des elastischen Apparates spricht.

Wir hatten nun Gelegenheit, einen Fall zu untersuchen, der gerade für die zuletzt genannten Fragen von großer Bedeutung ist, andererseits aber, da es sich um eine ganz frische Veränderung handelt, für die Histogenese der Hautverkalkungen überhaupt wertvoll und auch für die Fragen über die Ätiologie und das Zusammenwirken der mannigfachen Komponenten bei der Verkalkung von außerordentlicher Wichtigkeit ist. Wir geben zunächst einen kurzen Auszug aus Krankengeschichte und Sektionsprotokoll, um daran die Ergebnisse unserer histologischen Untersuchungen anzuschließen.

49jährige Frau mit hochgradiger Elephantiasis des ganzen rechten Beines, die sich seit dem 12. Lebensjahr entwickelt hat. Seit dieser Zeit bildeten sich immer neue, stark sezernierende Blasen auch an den Schamlippen, die sich nur schlossen, um neue entstehen zu lassen. Wiederholt lag die Frau länger im Krankenhaus. So vor 5 Jahren ein Vierteljahr lang in der Charité wegen Erysipel des Beines, wobei zum ersten Male das Bestehen einer Nierenentzündung festgestellt wurde. Seit ihrem 25. Lebensjahre ist sie verheiratet, hat eine Fehlgeburt gehabt und besitzt einen erwachsenen Sohn, der jetzt nierenleidend im Krankenhause liegt. Der Ehemann ist gesund. Jetzt war die Frau wieder wegen eines Erysipels des linken Beines ins Krankenhaus aufgenommen worden, wo sie unter Hinzutritt einer rechtsseitigen Parotitis, unter urämischen Erscheinungen einging. Im Urin hatten sich neben hohem Eiweißgehalt, granulierten und hyalinen Zylindern, spärlichen roten Blutkörperchen, namentlich viele Leukocyten und Epithelien gefunden. Die Wassermannsche Reaktion war negativ.

Die am Tage nach dem Tode vorgenommene Sektion hatte folgendes Ergebnis: Amyloid-Schrumpfniere, Amyloid-Milz (Speckmilz), eitrige Cystopyelitis, urämisches Lungenödem, urämische Gastroenteritis, leichte Atherosklerose, alte Verwachsungen im kleinen Becken, Uterusmyom, eitrige rechtsseitige Parotitis mit frischer Incisionswunde, Lupus der Stirn, Erysipel des linken, hochgradigste Elephantiasis des rechten Beines.

Was letztere anbelangt, so zeigte die ganze Extremität eine enorme Verdickung bis zu den Zehen, walzenförmiges Aussehen, eine derbe Beschaffenheit und im allgemeinen trockene, abschilfernde Epidermis. Nur an der Innenfläche des Oberschenkels, wie im stärkeren Maße an den großen Labien waren oberflächliche Excoriationen wahrzunehmen. Die Labien waren reichlich von seröser Flüssigkeit durchtränkt. Auf Schnitten durch die Haut des rechten Beines zeigte sich eine Verdickung des Coriums von überall gleichmäßig hellgrauweißer Farbe und überall von ihm in die Tiefe zwischen das reichlich vorhandene gelbliche Fettgewebe einstrahlende, wechselnd breite Bindegewebsstreifen. Beim Einschneiden fühlte man zwar eine stärkere Resistenz des Gewebes, doch nirgends ein Knirschen oder Stoßen auf Widerstand. Die femoralen und ilioinguinalen Lymphdrüsen waren wenig vergrößert, nicht verhärtet, auf der Schnittfläche von feuchtem, blaßgraurötlichem Aussehen.

Von den zur mikroskopischen Untersuchung entnommenen Gewebsstücken erfordern nur die verschiedenen Stellen des rechten Beines entstammenden eine nähere Besprechung:

Die Epitheldecke ist atrophisch, zeigt starke Verhornung, geringe Ausprägung der Zone der Stachelzellen. Zwischen den Epithelzapfen



und dem Corium überall schmale Spalträume, in denen sich feine körnige Niederschläge und wabig geronnene Flüssigkeit finden. Auf der Höhe der Coriumpapillen dagegen sitzt das Epithel fest auf. Die Keimschicht zeigt im Bereich der Epithelzapfen reichliche braune Pigmentierung, die sonst fehlt. Auch in dem Corium nirgends Pigmentzellen. Das Corium ist stark verdickt, seine Fasern im wesentlichen regelmäßig und parallel der Oberfläche geordnet, aber von hyalin-

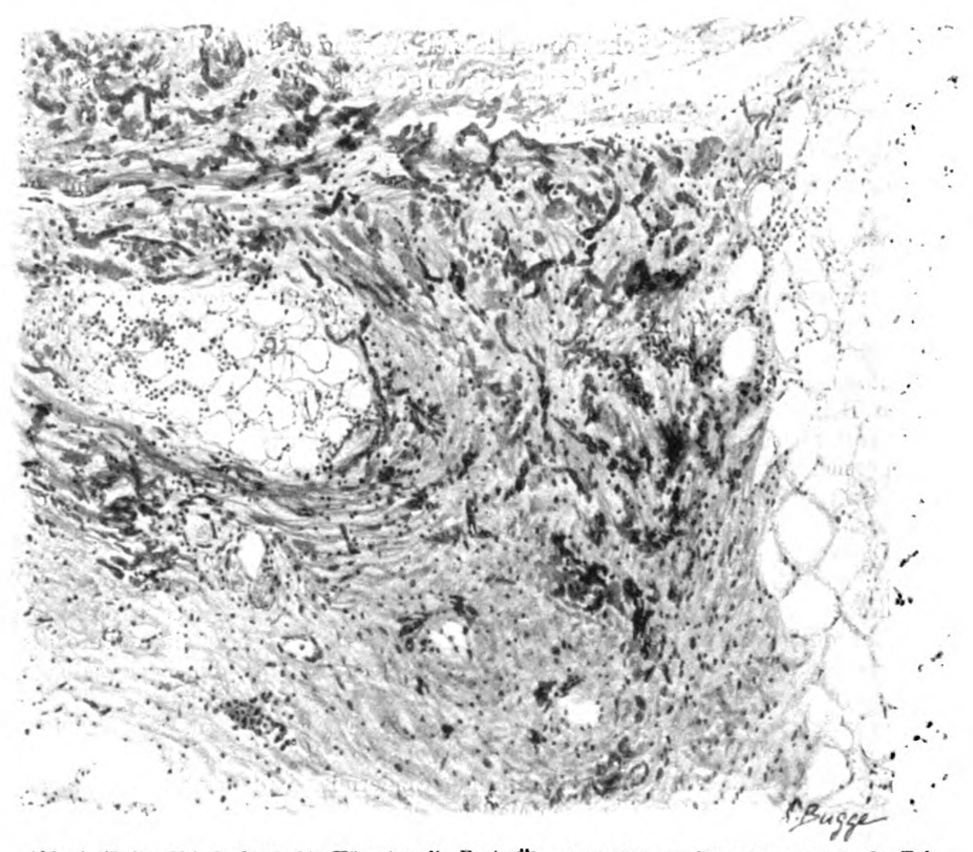


Abb. 1. (Leitz Obj. 3, Okul. 8.) Hämatoxylin-Eosin-Übersichtsbild. Kalkkonkremente in der Tela subcutanea.

knorrigem Aussehen, mit Eosin einen etwas matten, bräunlichroten Farbenton annehmend. Die Kerne dunkel und leicht pyknotisch. Außer Nervenstämmchen und Ausführungsgängen der Knäueldrüsen reichlich capilläre Gefäße, in deren Umgebung sich fast stets kleine lockere Zellinfiltrate finden. Sie setzen sich aus kleinen Lymphocyten und Plasmazellen sowie eosinophilen Zellen zusammen. Die gleichen Zellformen finden sich auch diffus zerstreut über das Corium und das oberflächlich gelegene Fettgewebe. Die Capillaren zeigen sich vielfach auffallend stark gefüllt mit weißen Elementen. Die Knäueldrüsen

liegen an der Grenze gegen des Fettgewebe, teils von solchem, teils von hyalinfibrösem Gewebe umgeben, und zeigen außer einer stark verdickten hyalinen Membrana propria keinerlei Besonderheiten. Zellinfiltrate finden sich um sie herum nicht.

Das Fettgewebe ist in fast regelmäßigen Abständen durchzogen von wechselnd breiten, zur Oberfläche senkrechten Pfeilern hyalinfibrösen Gewebes, die vom Corium in die Tiefe gehen und mit ihm durch Querbänder verbunden sind. In diesen Pfeilern und Querbändern verlaufen zumeist die größeren Gefäße. Schon in den tiefsten Lagen



Abb. 2. (Leitz $^1/_{12}$ hom. Ölimmersion, Okul. 3.) Elastikafärbung nach Weigert (mod. n. Hart). Verkalkte und z. T. fragmentierte elastische Fasern. In der Mitte: Querschnitt einer elastischen Faser mit geschichtetem Kalkmantel. Rechts: verkalkte elastische Fasern in der Wand eines Gefäßes.

des Coriums, mehr aber noch in den von ihnen ausgehenden Bindegewebszügen sieht man in wechselnder Ausprägung und Dichte sich mit Hämatoxylin dunkelblau färbende Sparren, Knorren und Klumpen von ganz unregelmäßigen zackigen Konturen, vielfach auch dicht gelagert feine Krümel von hellerer Farbe (Abb. 1). Die Knorren erscheinen bald gestreckt, bald auch gewellt, sie liegen in der Faserrichtung zwischen den fibröshyalinen Zügen und lassen bei Betrachtung mit Ölimmersion hier und da den Übergang in eine gewellte Faser erkennen. Auch stärkere Fasern nehmen teilweise die dunkelblaue Farbe an und bilden Balken mit glatter Oberfläche, die dadurch unregelmäßig und zackig zu werden scheint, daß sich außen teils Material anlagert, teils gelöst wird (Abb. 2). — Längere gerade Knorren sind

zuweilen durch quere Risse in mehrere Bruchstücke zerlegt, deren Enden stellenweise gegeneinander abgerundet sind.

Ist die Beziehung solcher Sparren und Knorren zu präexistenten Fasern deutlich, so lassen sich solche bei den plumpen Klumpen und Knollen nicht erkennen. Bei ihnen scheint es sich um eine Umwandlung von in den Maschen des Gewebes gelegener homogener Masse zu handeln. In den Pfeilern läßt sich besonders bei Ölimmersion interfibrillär

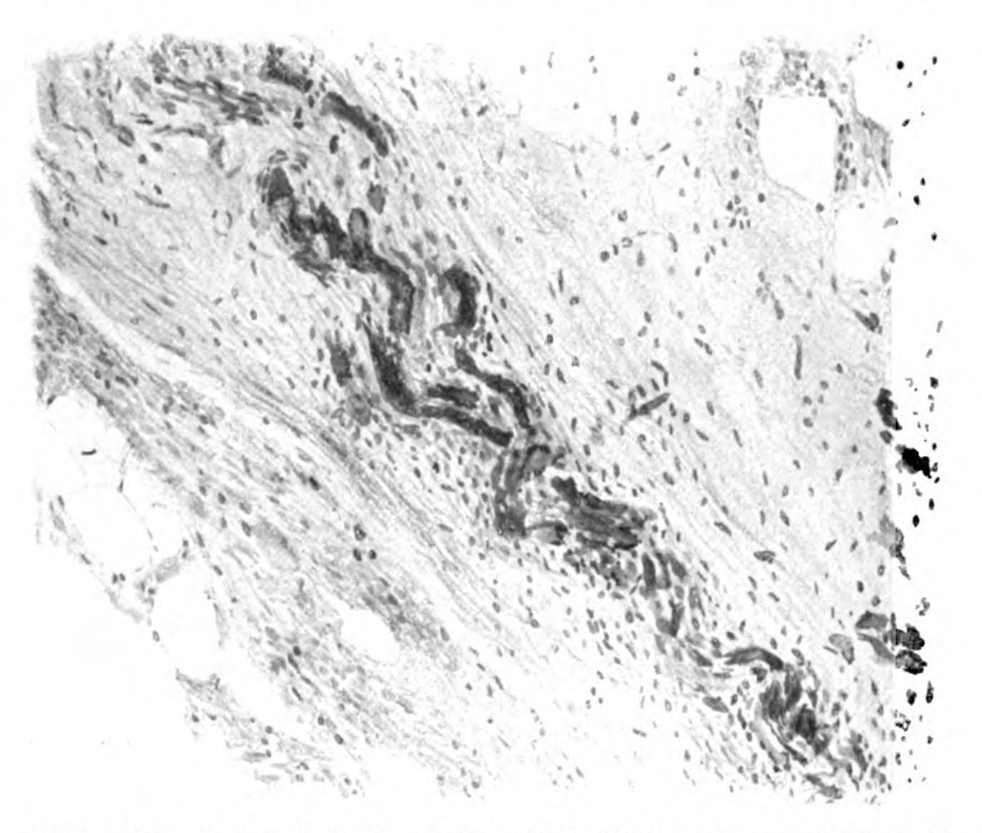


Abb. 3. (Leitz Obj. 4, Okul. 3.) **Hämatoxylin-Eosin. Kalkkonkremente, z. T. interfibrillär in einem bindegewebigen Pfeiler der Tela subcutanea.**

massenhaft körnig-krümlige Substanz von wechselnder Größe erkennen, die teils die rote Eosinfarbe angenommen hat, teils eine rötliche-violette Tönung zeigt (Abb.3). Von ihnen zu kleinen, intensiv blaugefärbten Klümpchen bestehen stellenweise vielfache und deutliche Übergänge. Die Zellkerne bleiben stets gut erkennbar und ohne Beziehungen zu den klumpigen Ablagerungen.

Die Capillaren sind überall unbeteiligt, dagegen finden sich in der Wand etwas größerer Gefäße in den hyalinfibrösen Pfeilern wie auch im Fettgewebe, beziehungsweise an der Grenze zwischen ihm und Corium knorrige Balken, die zumeist durch scharfe Spalten wie Bruch-

stücke eines ursprünglichen Ringes oder Teile eines solchen erscheinen (Abb. 4). Aber stellenweise sind die Spalten zwischen den balkigen Ablagerungen auch größer und die Enden der letzteren unregelmäßig abgerundet. Von diesen Bildern bis zu einfachen zusammenliegenden Klumpen mit entsprechend deutlicher Affinität zum Hämatoxylin ergeben sich alle möglichen Übergänge, die verschiedenen Stadien der Balkenbildung entsprechen. An einigen Längsschnitten durch die Wand kleiner Arterien erscheint diese geradezu gepanzert von zusammen-

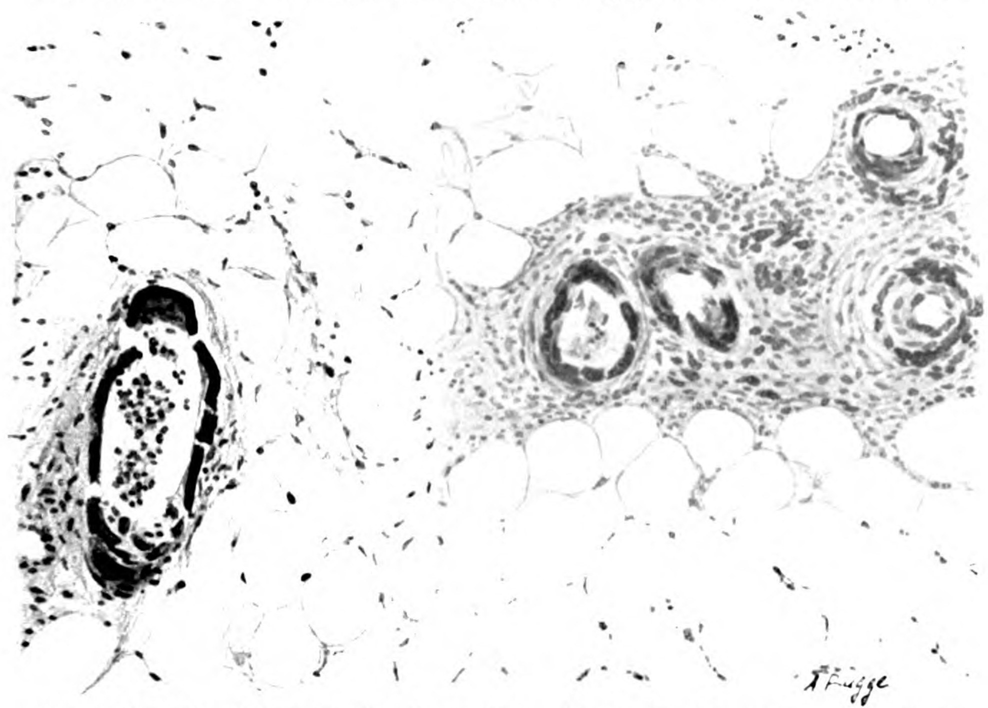


Abb. 4 (Leitz Obj. 2, Okul. 3.) Hämatoxylin-Eosin. Ringförmige fragmentierte Verkalkungen in der Wand größerer Blutgefäße. Gefäße z. T. erheblich sklerosiert.

schmelzenden klumpigen Schollen und Platten. Das Lumen solcher Gefäße erscheint auf Querschnitten eingeengt, einzelne kleinere sind völlig obliteriert.

Die spezifische Färbung der elastischen Fasern (nach Weigert in der Modifikation von Hart) läßt ihre gewaltige Vermehrung im Corium erkennen (Abb. 5), wo sie ein dichtes Maschenwerk mit der Oberfläche paralleler Verlaufsrichtung erkennen lassen, von dem feine Ausläufer in die Papillen ausstrahlen. Auch in den Pfeilern des Unterhautfettgewebes sind sie stark ausgebildet, besonders in den tieferen Schichten derselben, während eine mittlere Schicht verhältnismäßig arm an elastischen Elementen ist. In den tiefen Schichten nun sieht man vor allem die engen Beziehungen der beschriebenen Ablagerungen zum elastischen Fasersystem. Wie ein Kern oder Zentralfaden sind

die blauschwarzen Fasern in den knorrig-balkigen Gebilden sichtbar, erscheinen aber vielfach plump, aufgequollen, fragmentiert, stellenweise auch zusammengeknäult (Abb. 2). Solche mit einem Mantel umgebenen Fasern liegen stellenweise dicht beisammen und bilden so durch die Zusammensinterung ihrer Hüllen eine klumpige Masse. Aus ihr sieht man freie Fasern ohne auffällige Veränderung hervortreten. Die Querschnitte inkrustierter Fasern ergeben ein kokardenähnliches Bild: tiefschwarzblaues Zentrum, umgeben von Ringen wechselnder Breite und Farbtönung (Abb. 2), woraus sich deutlich auf schubweis erfolgende

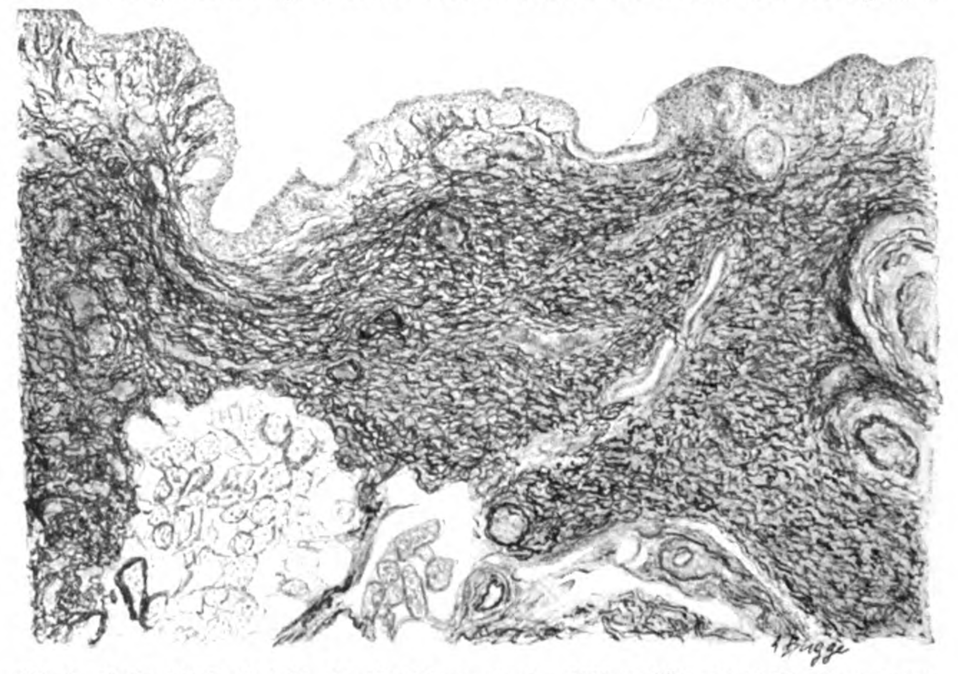


Abb. 5. (Leitz Obj. 2, Okul. 3.) Elastikafärbung wie oben (Abb. 2). Übersichtsbild. Vermehrung des elastischen Gewebes der Haut.

Appositionsvorgänge schließen läßt. Besonders schön erkennt man auch an den kleinen Arterien die Mantelbildung um gequollene elastische Fasern. In der Tiefe finden sich auch vereinzelt in der Wand größerer Gefäße schollige Ablagerungen. Schollen und Klumpen ohne Beziehung zu elastischen Fasern sind im allgemeinen nur vereinzelt wahrzunehmen; an wenigen Stellen finden sie sich dicht gehäuft mit kleinsten Krümelchen.

Zusammenfassend läßt sich unser Fall also schildern:

Bei einer 49jährigen Frau, die an chronisch rezidivierenden Erysipelen litt und bei welcher sich eine hochgradige Elephantiasis des rechten Beines entwickelt hatte, fand sich bei der Sektion eine Amyloidosis der Nieren und der Milz mit Schrumpfniere. An der erkrankten, walzenförmig verdickten Extremität selber sah man derbe Bindegewebs-



pfeiler, die durch das Fettgewebe in die Tiefe ausstrahlten. Mikroskopisch fand man gerade in diesen Pfeilern Kalk sowohl in Schollen und Klumpen also auch in Form verbreiteter, unregelmäßig starrer Fasern innerhalb des hyalin veränderten Bindegewebes. Die Färbung der elastischen Elemente zeigte, daß die Verkalkungen hauptsächlich die elastischen Fasern betrafen, und zwar wurde von außen schubweise Kalk abgelagert, während im Innern die elastische Faser erhalten und färberisch nachweisbar war. Auch in der Wand der größeren Gefäße fanden sich Kalkmassen im Bereich der elastischen Fasern, die ringförmig das Gefäß umschlossen. Das Lumen der Gefäße war eingeengt, zuweilen völlig obliteriert. Reichlich fanden sich Kalkkrümel auch in der Zwischensubstanz des Bindegewebes. Die verkalkten Fasern waren durch quere Risse in einzelne Fragmente zerlegt, deren einanderzugekehrte Enden öfter abgerundet waren.

Wenn wir nun unseren Fall einreihen wollen, in das System der Verkalkung wie es von Aschoff[1]), W. H. Schultze[26]) und auch von Kerl[25]) gegeben ist, so stehen uns drei Gruppen zur Verfügung:

1. Die Kalkmetastase: multiple Verkalkungen bei starkem Knochenabbau, mit hochgradiger Überladung des Blutes mit Kalksalzen und herabgesetzter Vitalität bestimmter, alsdann verkalkender Gewebsbezirke.
2. Calcinosis universalis (C. interstitialis): multiple Verkalkungen in der Haut und im Bindegewebe der Muskulatur und Gelenke ohne grobe Skelettalteration. Kalküberladung des Blutes sicher vorhanden, jedoch keine grobe Knochenresorption.
3. Rein örtliche Kalkablagerungen (verkalkende Neubildungen, nekrotische Stoffe und Eiweißkörper mit besonderer Kalkaffinität).

Zweifelsohne gehört unser Fall in die dritte Gruppe, jedoch müssen wir zum Verständnis der interessanten Vorgänge bei der Verkalkung auch den beiden ersten Gruppen unsere Aufmerksamkeit schenken. Die in der Einleitung erwähnten Fälle von Verkalkungen der Haut gehören meist in das Gebiet der ersten und zweiten Gruppe. So handelt es sich bei Jadassohn[14]) um Kalkmetastasen bei einer Osteomyelitis der Beckenknochen bei einem Knaben. Auch bei den schweren Erkrankungen der blutbildenden Organe, den Leukämien, bei denen Versé[9]) und Kerl[25]) Verkalkungen, der eine in der Lunge, der andere vor allem in der Haut nachwies, sind diese als Kalkmetastasen aufzufassen, da sich dabei eine Überschwemmung des Blutes mit Kalksalzen ganz wie bei zerstörenden Prozessen am Knochensystem findet. Dagegen sind die Fälle von Wildbolz[12]), Lewandowsky[5]), v. Gaza und Marchand[18]), Dietschy[16]), Tilp[24]), Trappe[40]), Kerl



und Versé als zur zweiten Gruppe zugehörig zu betrachten. Das Charakteristikum dieser letzteren Erkrankung ist darin zu suchen, daß die Verkalkungen vor allem das Bindegewebe der Haut, Muskeln und Gelenke befallen und zu schweren Contracturen der Gliedmaßen, ja zu einer völligen Panzerung des erkrankten Individuums führen können, das dann vielfach einer sekundär hinzutretenden Sepsis erliegt. Meist sind diesen Erkrankungen, die in der Mehrzahl jüngere Individuen betreffen, häufige rheumatische Infekte vorausgegangen. Von dem Bilde der progressiven ossifizierenden Myositis weicht dieses Bild vollkommen ab und die Annahme Kerls, daß es sich um identische Erkrankungen handelt, ist nicht recht erklärlich. Lokal zeigt sich bei den Fällen der ersten beiden Gruppen eine harte, halbkugelige Vorwölbung, über der die Haut allmählich atrophiert, bis es zum Durchbruch nach außen kommt, wobei sich aus der erweichten Schwellung mit krümligem Kalk durchmischter Eiter entleert. Innerhalb der Muskulatur spielen sich die Verkalkungsprozesse auch nur im intermuskulärem Bindegewebe ab, desgleichen ist auch an den Gelenken stets das periartikuläre Bindegewebe betroffen. Auch das Perineurium kann, wie Versé[8]) am Nervus ischiadicus nachwies, Sitz der Kalkablagerung werden, während die spezifisch nervöse Substanz nicht davon betroffen wird. Bei ausgedehnter Verkalkung der Haut können sich größere Hautpartien infolge der Brüchigkeit des erstarrten Gewebes loslösen [Versé[8])]. Zu den rein örtlichen Verkalkungen der Haut gehören die Fälle von Löwenbach[6]), der bei einem Patienten harte Knötchen in der Scrotalhaut untersuchte, bei seinem zweiten Fall, der einen tuberkulösen Patienten einige Monate vor dem Tode betraf, plattenartige Knötchen von derber Konsistenz, scharfer Begrenzung und glatter Oberfläche beobachtete. Histologisch fand der Untersucher bei seinem ersten Fall Kalkkonkremente in sonst unverändertem Bindegewebe mit reaktiver Entzündung in der Umgebung und Resorptionsvorgängen. Bei seinem zweiten Falle hatten die Kalkablagerungen mehr eine faserig-zackige Struktur und wiesen am Rande feine Fasern auf, die elastischen Fasern entsprechen. Auch bei anscheinend normalen Hautabschnitten zeigten die elastischen Fasern eine starke Affinität zum Hämatoxylin. Dünin[17]) fand Kalkablagerungen bei chronischen Eiterungen besonders der Finger. Auch Kerl[25]) hat einen Fall von mehr vereinzelten Hautverkalkungen bei einer dreißigjährigen Frau beobachtet. Er fand tafelförmige Kalkkonkremente herdförmig im Bindegewebe ohne reaktive Entzündung, jedoch mit Sklerosierung des Bindegewebes. Einen Zusammenhang mit den elastischen Fasern hat er weder hier noch in seinen anderen Fällen auffinden können. Dagegen hat Versé, der ja auch leichtere Veränderungen besonders in der Axillarhaut untersucht hatte, den Eindruck gehabt, daß Kalk, der sich an



die von einer Eiweißhülle umgebenen kollagenen Fasern anlagert, in gleicher Weise, mit besonderer Vorliebe, die elastischen Fasern befällt. Auch Jadassohn[14]) hat ja, wie schon erwähnt, bei seinem Falle von multiplen Verkalkungen darauf hingewiesen, daß an dem Orte der ersten Verkalkung Striae aufgetreten waren. Es ist bekannt, daß die Striae Zeichen einer Zerstörung oder zum mindesten Erkrankung elastischen Gewebes sind, so daß für Jadassohn die Vermutung naheliegt, daß auch für seinen Fall Verkalkungen von elastischen Fasern oder deren Trümmern die ersten Veränderungen dargestellt haben. Für die Lunge hat J. Davidsohn[2]),[3]) in zwei Veröffentlichungen über Verkalkungen speziell im Bereich des elastischen Gewebes berichtet. Es handelte sich bei seinem ersten Falle um einen Fall von Kalkmetastase durch ausgedehnte Zerstörung der Beckenknochen. Neben Kalkablagerungen in Herzen und Nieren waren die ganzen Lungen wie versteinert, „wie das Skelett eines ganz feinen Badeschwammes". Mikroskopisch sah man die elastischen Fasern, die von einem Kalkmantel umgeben waren, fragmentiert, wie Ketten von Milzbrandbacillen aneinandergereiht, dabei noch die typische Farbreaktion gebend. Der Kalk selber war nicht fragmentiert, ein Befund, den er auch an seinen drei anderen Fällen erheben konnte. Er nimmt deshalb an, daß die Fragmentation der elastischen Fasern dadurch erfolge, daß sie sich innerhalb der starren Umgebung bewegen, denn in der Aorta z. B., wo der Verfasser (l. c.) auch gleichartige Verkalkungen fand, hatte eine Fragmentation nicht stattgefunden. Durch Zufall konnte Davidsohn die gleiche Erkrankung in ganz gleicher Art und Weise bei einem Hunde beobachten, der längere Zeit mit einem Salzsäureüberschuß ernährt worden war. Auch in unserem Falle ließ sich, wie erinnerlich sein wird, beobachten, daß die elastischen Fasern mit besonderer Vorliebe von der Verkalkung betroffen werden. Auch wir konnten feststellen, daß die elastische Faser selbst, in ihrer Färbbarkeit nicht verändert, innerhalb eines Kalkmantels gelegen war. Jedoch konnten wir eine Fragmentation allein der Fasern nicht erkennen, sondern die Kalkmasse als solche war fragmentiert, die einzelnen Bruchstücke zuweilen gegeneinander abgerundet, genau wie es auch Versé beschrieben hat. Auch konnten wir hier bei größeren Gefäßen fragmentierte Verkalkungen im Bereich der elastischen Fasern nachweisen. Besonders charakteristisch ist wohl die Kokardenbildung, wie wir sie beschrieben und in Abb. 2 abgebildet haben. In der Mitte der Kokarde befindet sich die dunkelblauschwarze quergeschnittene elastische Faser, die mantelartig von wechselnd breiten Schichten (künstlich) entkalkten Gewebes umgeben ist, das in seinen einzelnen Schichten verschiedene Farbtönungen aufweist. Solche Bildungen sind in der Literatur bisher erst einmal verzeichnet worden, und zwar



von Mays[19]), der an diese Erscheinungen besondere und interessante Betrachtungen knüpft. Mays fand nämlich Kalkstäbchen in normalen Froschsehnen. Nach Isolierung der einzelnen Bindegewebsfibrillen durch Trypsinverdauung fand er die Kalkstäbchen nie isoliert, sondern stets an die Fibrillen gebunden, „wie auf einen Faden aufgereihte Stabperlen". Das Gebilde umgibt die Fibrille scheidenförmig und nach Entfernung der Kalkscheide erscheint die Fibrille völlig normal. Es handelt sich also, nach seiner Ansicht um eine Verkalkung der interfibrillären Kittsubstanz.

Es ist zuzugeben, daß diese Darlegungen durch unsere und der anderen Untersucher Befunde gestützt werden können, zumal wenn wir sie auf die elastischen Fasern anwenden. Es mag nochmals daran erinnert werden, daß auch Versé von einer Eiweißhülle spricht, die verkalkt und die Bindegewebsfibrille umschließt. Ein fernerer Beweis für die Richtigkeit der Behauptungen von Mays ist der Umstand, daß sich auch Kalkkrümel und körnige Konkremente bei unserem Falle zwischen den Bindegewebsfasern gefunden haben, so daß wir wirklich zu der Annahme gedrängt werden, daß nicht die Bindegwebsfasern selber verkalken, sondern die interfibrilläre Substanz, beziehungsweise die Eiweißhülle der einzelnen Fibrillen Träger der Erkrankung sowohl wie der Verkalkung sind.

Es pflegen auch sonst bei krankhaften Prozessen der Haut gerade die elastischen Fasern zu verkalken. Wir hatten schon darauf hingewiesen, daß Kerl bei mehreren Fällen von Hauttuberkulose Kalkablagerungen in Riesenzellen nachweisen konnte, jedoch leugnete er, daß diese zu den elastischen Fasern in Beziehung stehen können. Entgegen stehen dem die zuverlässigen Befunde von Rona[29]), welcher degenerierte sowohl als auch verkalkte elastische Elemente in Riesenzellen nachweisen konnte. Lehrreich sind auch die Beobachtungen von Ssudakewitsch[22]). Er beobachtete elastische Fasern bei der „Pascha churda", einer im Orient vorkommenden entzündlichen Granulationsgeschwulst, in Riesenzellen, und zwar waren sie z. T. degeneriert, z. T. lagen sie von einer Hülle umgeben inmitten der Zelle. Es ist leicht möglich, daß solche zusammengeklumpten, degenerierten elastischen Elemente verkalken können und daß es schwer ist, in den nun entstandenen scholligen Kalkmassen noch die früheren elastischen Fasern wiederzuerkennen.

In einer experimentellen Arbeit hat Katsurada[30]) die Veränderungen der elastischen Fasern der Haut beim Kaninchen untersucht. Bei mechanischen Verletzungen kommen Zerreißungen der elastischen Fasern nur dann vor, wenn gleichzeitig gröbere Kontinuitätstrennungen der Haut erfolgten. Dagegen fanden sich Verlust der Färbbarkeit bis zum völligen Schwunde der elastischen Fasern bei allen entzündlichen



Vorgängen, und zwar findet man dieses schon bei beginnender ödematöser Durchtränkung, stärker bei eitrig-exsudativer, am stärksten bei proliferierender Entzündung. So fand Schulz Schwund der elastischen Elemente bei renalem Ödem des Scrotums und Unna[32]) gibt an, daß zuerst das feine subpapilläre Netzwerk der Haut von der Zerstörung betroffen würde. Beim Pemphigus konnte Luithlen nachweisen, daß ein Schwund der feineren Fasern, Querzerfall der gröberen stattfände. Bei allen proliferierend entzündlichen Vorgängen, besonders bei den entzündlichen infektiösen Granulomen tritt Zerfall und Schwund der elastischen Fasern bei weitem schneller und stärker auf. Ferner ist Schwund nach Aufrollung und Degeneration elastischer Fasern bei den Krankheitsbildern beschrieben worden, die nach Jadassohn als Anetodermien bezeichnet werden, und sich einerseits in den Striae kundgeben, andererseits in dem besonders von Jadassohn untersuchten Bilde der Atrophia maculosa cutis darstellen. In beiden Fällen handelt es sich um eine spezifische Erkrankung der elastischen Elemente, die bei den Striae z. T. auf einer mechanischen Überdehnung der Haut beruht, während sie bei den runden atrophischen Hautstellen, wie sie bei der zweiten Form vorkommen, bisher noch ungeklärt ist. Alle die hier angeführten Punkte müssen wir berücksichtigen, wenn wir jetzt dazu übergehen, die Ätiologie der Hautverkalkungen, insbesondere die Ursache für die in unserem Falle beobachteten Kalkablagerungen zu erörtern.

Es sind zur Entstehung einer jeden Verkalkung zwei Bedingungen zu erfüllen, ohne die das Zustandekommen derselben nicht denkbar ist. Erstens muß das Blut eine gewisse Menge von Kalksalzen enthalten, die es an das verkalkende Gewebe abgeben kann, andererseits muß auch das kalkaufnehmende Gewebe eine erhöhte Affinität zu den Kalksalzen haben, um sie aus dem Blutstrome abzulenken und an sich zu reißen. Eine starke Überladung des Blutes mit Kalksalzen findet sich nun vor allem bei der Zerstörung kalkhaltiger Körpersubstanz, also des Skelettsystems, wobei es zu einer Vermehrung kohlen- und phosphorsauren Kalkes kommt. Treten unter solchen Bedingungen Kalkausscheidungen in den Organen ein, so handelt es sich um Kalkmetastasen im Sinne Virchows. Es hat sich gezeigt, daß die Kalkabgabe gebunden ist an die Säureverhältnisse des betreffenden Organs, so daß die Lunge (Kohlensäure) und der Magen (HCl) infolge der durch Säureabgabe erhöhten Gewebsalkalescenz vielfach bevorzugt werden. Unter Umständen kann auch eine Kalküberladung des Blutes ohne sichtbare Resorption von Knochensubstanz stattfinden z. B. bei längerer Bettruhe [Hoppe-Seyler[35]), v. Noorden[36])]. Es ist möglich, daß bei den oben geschilderten Krankheitsfällen, die Verkalkungen aufwiesen ohne Alteration des Skelettsystems, diese oder



ähnliche Momente eine Rolle spielen können. Wir können hier zu dieser Frage nicht Stellung nehmen.

Die Ausscheidungsverhältnisse der Kalksalze sind auch noch keineswegs völlig geklärt. Es wird von den Untersuchern angegeben, daß 90% aller Kalksalze im Dickdarm zur Ausscheidung gelangen und daß die Nieren demnach für die Ausscheidung des Kalkes nur eine geringere Rolle spielen. Jedoch ist Gierke[34]) geneigt, angesichts der nicht wenigen Fälle, in denen sich bei Verkalkungserscheinungen auch Schrumpfnieren fanden, auch diesen Organen einen Einfluß auf den Kalkstoffwechsel zuzuschreiben. Schultze[26]) nimmt an, daß auch durch Hemmung der Kalkausscheidung und Kalkretention eine Überladung des Blutes mit Kalksalzen zustande kommen und zur Verkalkung kalkgieriger Substanzen führen könne, während M. B. Schmidt annimmt, daß die Niereninsuffizienz die kalklösenden Fähigkeiten des Blutes vermindert, da er in solchen Fällen Kalkabscheidungen im Blute beobachtet hat. Bei unserem Falle bestand eine sehr schwere Nierenveränderung, eine Amyloidschrumpfniere, die höchstwahrscheinlich (Stoffwechseluntersuchungen an der Lebenden wurden nicht unternommen) eine Zurückhaltung größerer oder kleinerer Mengen von Kalksalzen bzw. eine Blutveränderung im obigen Sinne zur Folge hatte und eine Abgabe des Kalkes an das kalkgierige Gewebe ermöglichte.

Kalkgierig sind nun ganz bestimmte Substanzen, die unter besonderen Umständen vielfach im menschlichen Organismus vorkommen können. An erster Stelle stehen alle nekrotischen Substanzen, sei es nun, daß es sich um verkäste tuberkulöse Massen handelt, um abgestorbene Teile innerhalb von Geschwülsten, wie sie sich in manchen Epitheliomen der Haut finden oder um verkalkten Inhalt von Retentionscysten. Bei verkalkten Atheromen und Lipomen finden sich zumeist Kalkseifen der Fette, die die Bendasche Reaktion mit Weigertschem Kupferacetat geben. Die Kalkablagerungen in der Niere, wie sie sich bei vielen Vergiftungen finden (z. B. Sublimat) führt v. Kossa[41]) auf eine schwere Schädigung der Nierenepithelien zurück. Infolgedessen halten sie die physiologischen, im Blute enthaltenen Kalksalze zurück und inkrustieren sich mit ihnen. Auch hier handelt es sich also um Verkalkung eines funktionell schwer geschädigten nekrobiotischen Gewebes.

Die rein örtlichen Kalkablagerungen kommen nach Aschoff[1]) ferner zustande vor allem durch die Anwesenheit ganz bestimmter Eiweißkörper, die ebenso wie die oben genannten eine besondere Affinität zu den Kalksalzen haben. Solche Stoffe kommen sowohl bei der Blut- als auch bei der Milchgerinnung zustande; es sind: Fibrin und Casein. Von den diesen Körpern nahestehenden Substanzen ist be-



sonders das Hyalin und das Kolloid in Betracht zu ziehen, die beide dem Fibrin nahestehen und starke Neigung zur Verkalkung zeigen. Anläßlich einer Untersuchung über die Tracheopathia osteoplastica[42]) habe ich nachweisen können, daß die ersten Veränderungen sich gleichfalls an einem hyalin veränderten Bindegewebe abspielen, das verkalkt und verknöchert, und auch bei unserem jetzigen Falle ist die hyaline Veränderung des gesamten cutanen Bindegewebes hervorgehoben worden. Bei weiteren Untersuchungen über die Kalkavidität menschlicher Gewebe hat es sich gezeigt, daß Knorpelgewebe und elastische Fasern eine stärkere Neigung zum Kalk besitzen als andere Gewebe. Pfaundler[39]) sowie einige amerikanische Autoren haben festgestellt, daß der Knorpel imstande ist, zehnmal so viel Kalk aufzunehmen als anderes Gewebe, und zwar ist der fötale Epiphysenknorpel ganz besonders kalkgierig. Die Verkalkung selber faßt Pfaundler[39]) auf als eine physikalische Adsorption und nimmt ebenso wie Mays an, daß nicht die Bindegewebsfibrillen selbst, sondern die interfibrilläre Kittsubstanz der Verkalkung anheimfällt.

Wenden wir nun die Ergebnisse der Untersuchungen der vorgenannten Autoren auf unseren Fall an, so läßt sich die mikroskopisch aufgefundene Verkalkung im Unterhautzellgewebe durch folgende lokale Schädigungen erklären. Erstens war die ganze Extremität durch die elephantiastische Verdickung der Haut erheblich in ihrer cutanen Struktur verändert. Die starke Fettgewebswucherung verbunden mit der erheblichen Lymphvermehrung und Bindegewebsproliferation im Bereiche der Haut hatte sicher eine Überdehnung derselben zur Folge. Ein Schwund elastischer Elemente war in den obersten und tiefsten Schichten der Haut allerdings nicht eingetreten, jedoch war die mittlere Schicht außerordentlich arm an elastischen Fasern, ja z. T. fehlten sie ganz. Wir könnten schon in der Lymphstauung, der Hyalinisierung des Bindegewebes und der durch Überdehnung hervorgebrachten Schädigung der elastischen Fasern drei Ursachen erblicken, die eine Verkalkung der Bindegewebsfibrillen und elastischen Fasern, bzw. ihrer Eiweißhüllen zur Folge haben könnten. Zweitens aber haben die chronisch rezidivierenden Erysipele sicher dazu beigetragen, die elastischen Fasern, die ja vorzugsweise erkrankten, zu schädigen, da wir wissen, daß sie unter exsudativ entzündlichen Vorgängen besonders stark zu leiden haben. Drittens zeigt sich vielfach eine Verengerung der Gefäßlumina bis zu völligem Verschluß, so daß anzunehmen ist, daß auch die Haut des Beines in ihrer Ernährung gelitten hat. Es würde dafür sprechen der trocken abschilfernde Zustand der Epidermis, den wir im Protokoll erwähnten. Im allgemeinen pflegt ja sonst die starke Lymphstauung sogar eine Überernährung elephantiastischer Gliedmaßen herbeizuführen, jedenfalls



ist dieser dritte Punkt nicht von so tiefgreifender Bedeutung wie die beiden anderen.

Als wesentlich aber müssen wir betonen, daß die Nierenschrumpfung mit einer als sicher anzunehmenden Störung des Kalkstoffwechsels begünstigend auf die Entstehung der Verkalkungen eingewirkt hat.

Zusammengefaßt läßt sich über die Verkalkung der Haut an der Hand unseres Falles folgendes aussagen.

Durch wiederholte schwere Hautentzündungen einerseits, elephantiastische Verdickungen eines Beines andererseits, kam es bei einer Frau, die an einer Amyloidschrumpfniere starb, zu multiplen mikroskopisch nachweisbaren Verkalkungen im hyalinschwieligen Bindegewebe der erkrankten Extremität.

Es verkalkten besonders die elastischen Fasern, und zwar durch schubweise Anlagerung von Kalkscheiden um die innerhalb dieses Mantels gelegenen wohlerhaltenen Fasern. Häufig kam es zur Fragmentation der Kalkstäbe. Daneben fanden sich Kalkkrümel abgelagert in der interfibrillären Zwischensubstanz. Auch die elastischen Elemente größerer Gefäße waren in fragmentierte Kalkringe verwandelt. Es handelt sich um eine Adsorption der durch Störung des Kalkstoffwechsels im Blute vermehrten Kalksalze an die Eiweißhüllen der Bindegewebs- und elastischen Fibrillen. Für die lokale Schädigung sind chemische Umstimmungen des verkalkenden Gewebes infolge Entzündung mit Bildung kalkgieriger Eiweißkörper als auch physikalische Momente (Überdehnung) verantwortlich zu machen.

Nachtrag bei der Korrektur: Zwei weitere Fälle von Verkalkungen im Bindegewebe der Haut sind in der Zwischenzeit noch veröffentlicht worden. Beide gehören ins Gebiet der Calcinosis universalis. Mosbacher (Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1919. Bd. 128, S. 107) beschreibt multiple Knotenbildung in der Haut der Extremitäten bei einem 30 jährigen Kunstreiter. Bei Entleerung der meist entzündlichen Knoten kam eine weißliche Masse zutage, die an der Luft erstarrte. Sie bestand zu 92,11% aus phosphor- und kohlensaurem Kalk. Histologisch fand sich ein derbes fibröses Kapselgewebe um nekrotische kalkhaltige Massen bei Zerfall kollagener Fasern. Der Kranke wies keine Störung der Nierenfunktion auf, dagegen stieg bei ihm der Kalksalzspiegel des Blutes bei kalkreicher Kost 3 mal so hoch als bei kalkarmer Diät. Beim normalen Menschen erhöhte sich der Kalkgehalt im gleichen Versuch um das Doppelte des bei kalkarmer Kost gefundenen Wertes. Der zweite Fall, den Drucker (Deutsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 25) beschreibt, betrifft ein 19 jähriges Mädchen mit tophusartigen Tumoren an den Streckseiten der Finger,



Hände und Unterarme. Knochen und Gelenke waren, wie auch bei dem obigen Falle, intakt. Histologisch handelt es sich um einen Kalkherd, umgeben von kernarmem Bindegewebe. Genauere Angaben über das Verhalten des Bindegewebes innerhalb der Verkalkung fehlen.

Literatur.

[1]) **Aschoff**, Verkalkung. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. 8. Jahrg. — [2]) C. **Davidsohn**, Fragmentation der elastischen Fasern. Virchows Archiv **160**. — [3]) Derselbe, Kalkablagerung mit Fragmentation der elastischen Fasern beim Hunde. Festschr. d. pathol. Inst. Berlin. 1906. — [4]) **Krause**, Calcinosis interstitialis. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **14**. — [5]) **Lewandowsky**, Über subcutane und periartikuläre Verkalkungen. Virchows Archiv **181**. 1905. — [6]) **Löwenbach**, Zur Kenntnis der Hautverkalkung. Dieses Archiv **72**. 1904. — [7]) **Neuwirth**, Über einen Fall von Tendofascitis calcarea rheumat. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **16**. 1906. — [8]) **Versé**, Calcinosis universalis. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **53**. 1912. — [9]) Ders., Über ausgedehnte Verkalkung der Lungen, der Lungenvenen und des linken Vorhofes bei myelogener Leukämie. Verhandl. d. Deutsch. pathol. Gesellsch. 1910. — [10]) **Hübschmann**, Beiträge zur pathol. Anat. der Arterienverkalkung. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **39**. — [11]) Ders., Zur Pathologie der Kalkmetastase. Centralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1908, Nr. 18. — [12]) **Wildbolz**, Über Bildung kohlensaurer und phosphorsaurer Konkremente in Haut- und Unterhautgewebe. Diese Zeitschr. **70**. — [13]) **Jores**, Regressive Veränderungen an den elastischen Fasern. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. 8. Jahrg. (Literatur!!). — [14]) **Jadassohn**, Über Kalkmetastasen der Haut. Diese Zeitschr. **100**. 1910. — [15]) **Chiari**, Über herdweise Verkalkung und Verknöcherung des subcutanen Fettgewebes. Zeitschr. f. Heilkunde **28**. 1901. — [16]) **Dietschy**, Über eine eigentümliche Allgemeinerkrankung mit vorwiegender Beteiligung von Integument und Muskulatur. Zeitschr. f. klin. Med. **64**. 1907. — [17]) **Dünin**, Chron. Eiterung an den Fingern mit Ablagerung von kohlensaurem Kalk. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **14**. 1905. — [18]) v. **Gaza** und **Marchand**, Über Calcinosis universalis. Münch. med. Wochenschr. 1910. — [19]) **Mays**, Bindegewebsfibrille u. Verkalkung. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. Suppl.-Bd. **7**. 1905. — [20]) **Hofmeister**, Experimentelles über Gewebsverkalkung. Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1977. — [21]) **Ehrlich**, Eisen- und Kalkimprägnation im menschl. Gewebe besonders der elastischen Fasern. Centralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1906, Nr. 17. — [22]) **Ssudakewitsch**, Riesenzellen u. elast. Fasern. Virchows Archiv **115**. — [23]) **Riehl**, Ein Fall von Verkalkung der Haut. Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 4. — [24]) **Tilp**, Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 1910. — [25]) **Kerl**, Beitrag zur Kenntnis der Verkalkung der Haut. Dieses Archiv **126**. 1918. — [26]) **Schultze**, W. H., Verkalkung. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. 14. Jahrg. 1910. (Literatur!) — [27]) **Delbanco**, Zur Pathologie des elastischen Gewebes. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1902. — [28]) **Du Mesnil de Rochemont**, Über das Verhalten der elastischen Fasern bei pathol. Zuständen der Haut. Dieses Archiv 1893. — [29]) **Rona**, Über das Verhalten der elastischen Fasern in Riesenzellen. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **27**. — [30]) **Katsurada**, Regressive Veränderungen der elastischen Fasern der Haut. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1902. — [31]) **Schoonheid**, Zur Histopathologie des Lupus erythematodes und der elastischen Fasern. Dieses Archiv **54**. — [32]) **Unna**, Hyalin und Kolloid im bindegewebig. Abschnitt der



Haut. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **19**. — [33]) Darier, Grundriß der Dermatologie. Berlin. — [34]) Gierke in Aschoffs Lehrbuch der Pathologie. Jena. 1912. — [35]) Hoppe Seyler, Über Ausscheidung der Kalksalze im Urin. Zeitschr. f. physiol. Chemie **15**. — [36]) v. Noorden-Belgardt, Zur Pathologie des Kalkstoffwechsels. Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 10. — [37]) E. Rüdel, Über die Resorption und Ausscheidung des Kalkes. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**. 1894. — [38]) Melnikow-Raswedenkow, Histolog. Untersuchungen über das elastische Gewebe in normalen und pathol. Organen. Zieglers Beiträge für allg. Path. u. pathol. Anat. **26**. — [39]) Pfaundler, Über Kalkadsorption und Rachitistheorien. Wien. med. Wochenschr. 1904. — [40]) Trappe, Ausgedehnte Bindegewebsverkalkungen im menschlichen Körper. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. — [41]) v. Kossa, zit. nach Aschoff, vgl. [1]). — [42]) Schnitzer, Über Tracheopathia osteoplastica. Arch. f. Laryngol. u. Rhinol. **32**, H. 2. 1919.

Die Dauererfolge der reinen Hg-Behandlung der Syphilis im Vergleich zu der kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung.

Von

Prof. **W. Scholtz** und Dr. med. **Willmer.**

(Aus der Universitäts-Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Königsberg i. Pr.)

Seit die Salvarsanbehandlung der Syphilis ganz im Vordergrunde des Interesses steht, hat man sich mit dem Wert und der Wirksamkeit reiner Quecksilberbehandlung nicht mehr sehr beschäftigt. Und während man die Wirksamkeit der Salvarsanbehandlung durch ein reichhaltiges statistisches Material über den Verlauf der WaR. nach Abschluß der Behandlung zu klären bemüht gewesen ist, hat man dies bei der Quecksilberbehandlung kaum einigermaßen systematisch versucht.

Und doch hat das Quecksilber gerade für den Dauererfolg zweifellos einen großen Wert, wie die Überlegenheit einer kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung einer gleich starken reinen Salvarsanbehandlung gegenüber bei Abortivkuren zeigt.

Ferner sind die Erfolge der Salvarsanbehandlung bei älteren Luesfällen durchaus nicht so glänzend, daß bei jeder positiven WaR. Salvarsan am Platze wäre, und Jod- und Quecksilberkuren als unterlegen einfach beiseitegeschoben werden könnten.

Aus diesem Grunde haben wir es uns auch vor allen Dingen zur Aufgabe gemacht, die Wirksamkeit reiner Quecksilberbehandlung in ihren verschiedenen Formen an der Hand genauer Krankheitsgeschichten und unter Berücksichtigung der WaR. zu ergründen, und wesentlich zum Vergleich haben wir dann noch 100 mit Salvarsan und Quecksilber kombiniert behandelte Fälle mit längerer Beobachtungszeit angefügt.

Die zur Statistik herangezogenen Krankenblätter beziehen sich nur auf das Privatmaterial der Klinik und enthalten genaue Angaben über Art und Häufigkeit der klinischen Erscheinungen, über oft jahrelange Beobachtungen des Verhaltens der WaR., sowie über die Art und Anzahl der Kuren.

Zur Verfügung standen uns 328 Krankenblätter aus den Jahren 1913—1918, bei denen die Beobachtungsdauer genügend lange und die Aufzeichnungen über Verlauf und Behandlung genügend genau waren.



Wenn sich unser Material auch vorwiegend auf retrospektiv beurteilte Fälle bezieht, so sind wir uns der damit verbundenen Fehlerquellen wohl bewußt.

Wie schon Bruhns gelegentlich hervorgehoben hat, lag der Hauptfehler der retrospektiven Statistiken früher daran, daß wesentlich Kranke mit tertiären und quartären Erscheinungen retrospektiv beurteilt wurden, und nur festgestellt werden konnte, wie viele von diesen schlecht und wie viele gut behandelt worden waren. Diesen Fällen gegenüber fehlten in den früheren retrospektiven Statistiken aber zum großen Teile diejenigen Kranken, die schlecht oder gut behandelt, nicht tertiär geworden waren; denn diese kamen ja sehr viel weniger zur Kenntnis des Arztes.

Aber diese Ausführungen treffen heute entschieden weniger zu als früher. Seitdem die Bedeutung der WaR. dem Publikum allgemein bekanntgeworden ist, ja von demselben vielfach überschätzt wird, kommen die Kranken, die früher nur mit Quecksilber behandelt worden sind, in großer Zahl zur Untersuchung zu uns, auch wenn sie keinerlei Krankheitserscheinungen an sich bemerken. Bei der großen Mehrzahl unserer Kranken hatte sogar eine mehrmalige klinische und serologische Nachuntersuchung jahrelang nach der Infektion stattgefunden, so daß sich unser Urteil meist auf den mehrmaligen Ausfall der WaR. stützen konnte. Auch handelt es sich bei unserem Material ausschließlich um Privatpatienten, deren Angaben man im allgemeinen Vertrauen entgegenbringen konnte, und die in der Regel über den Verlauf und die Behandlung ihrer Syphilis genaue Aufzeichnungen machen konnten.

Obwohl Quecksilber und Salvarsan unsere wesentlichsten Heilmittel der Syphilis darstellen, sind wir über die Wirkungsweise dieser beiden Medikamente, über die beste Art ihrer Anwendung und über die Erfolge beider Heilmittel noch recht unvollkommen orientiert. Das gilt ganz besonders vom Quecksilber, obwohl es schon seit Jahrhunderten in der Syphilistherapie Verwendung findet. Dementsprechend wird auch noch lebhaft darüber debattiert, ob es zweckmäßiger ist, das Salvarsan allein oder zusammen mit Quecksilber anzuwenden, und wann das eine und das andere Medikament vornehmlich indiziert ist. Ganz besonderes Interesse hat die Frage, ob mit Salvarsan allein behandelt werden soll, seit der Einführung des Silbersalvarsans bekommen, da durch die Silberkomponente das Quecksilber gewissermaßen ersetzt werden soll, und Kolle das Quecksilber direkt als ein schädliches Protoplasmagift angesprochen hat. Das ist auch der Grund, warum wir bei unseren Untersuchungen den Hauptwert auf die Feststellung des Einflusses der Quecksilberbehandlung auf den Verlauf der Syphilis gelegt haben.

Bekanntlich suchte man früher die gute Wirkung energischer Quecksilberbehandlung in der Frühperiode auf den Verlauf der Krankheit wesentlich durch die Feststellung zu erweisen, daß Kranke mit

tertiären evtl. auch „metasyphilitischen" Erscheinungen in der Frühperiode nur recht selten energische Quecksilberkuren durchgemacht hatten.

Eine der bekanntesten derartiger Statistiken ist die von Lion aus der Neisserschen Klinik. Sie sei hier kurz angeführt.

Nach ihr waren von den Kranken, die Lues III bekommen hatten: gar nicht oder ungenügend behandelt . . . 27,2%
nur 1 Kur hatten durchgemacht 31,5%
nur 2 Kuren hatten durchgemacht 11,7%
„ 3 „ „ „ „ 9,0%
„ 4 „ „ „ „ 11,7%
„ 5 „ „ „ „ 8,1%

Also waren von den tertiär Syphilitischen rund 60% ganz ungenügend behandelt worden. 28% hatten eine ausreichende oder sogar recht energische (3 bis 5 Kurven) und 11% eine leidliche Behandlung durchgemacht. Das scheint für die Wirksamkeit der Hg-Kuren zu sprechen, aber wir wissen ja gar nicht, wie viele Kranke, die nicht an tertiärer Lues erkrankt waren, ebenfalls nur ganz schlecht (höchstens 1 Kur) und wie viele ausreichend und gut (2—5 Kuren) behandelt worden waren. Der Prozentsatz ist dabei vielleicht ganz der gleiche. Das betont auch schon Bruhns, wenn er sagt: „Für unsere Kenntnis der prophylaktischen Behandlung des Syphilitikers wäre es von großem Wert, wenn mit der Zeit eine Sammlung von Mitteilungen über Verlauf und Behandlung bei älteren, nicht tertiär gewordenen Syphilisfällen, die heute durch die Frage von der prognostischen Bedeutung der Serodiagnose ohnehin erneutes Interesse gewonnen hat, zustande käme."

Derartige Statistiken in denen die Behandlung von Kranken mit tertiären Erscheinungen mit der Behandlung von alten Syphilitikern ohne tertiäre Erscheinungen verglichen wird, liegen auch bereits vor. Zwei besonders brauchbare seien kurz erwähnt.

So stellt Schlossberg in seiner Arbeit eine Reihe von Zahlen über den Tertiarismus zusammen, die nur wenig zugunsten der Hg-Behandlung zu sprechen scheinen. Die Unterschiede bei behandelten und unbehandelten Fällen mit und ohne darauffolgende Tertiaria betragen zu wenige Prozente, um für die besondere Heilkraft des Quecksilbers beweisend zu sein. Von den Patienten, welche Tertiärsymptome erhalten haben, haben 21,6% nur 1 Kur erhalten, von denen, welche von Tertiärsymptomen verschont blieben, 18,1%. Von der ersten Gruppe haben 25,9% 2 Behandlungen erhalten, von der letzteren 27,3%; 3 Behandlungen erhielten von denjenigen, welche Tertiaria bekamen 18,1% der Fälle, von denen, welche verschont geblieben sind, 22,2%. 4 Behandlungen 13,8% bzw. 15,2%.

Während Schlossberg nicht nachweisen konnte, daß eine mehrmalige Quecksilberbehandlung im Frühstadium vor späterem Tertiarismus schützt, scheint die bekannte Statistik von Jadassohn und Raff eine derartige Wirkung energischer Quecksilberbehandlung im Frühstadium zu beweisen. Diese Autoren stellten auf Grund mehrjähriger Beobachtungen an dem Breslauer Prostituiertenmaterial fest, wie viele von den schlecht behandelten Prostituierten später tertiäre Erscheinungen bekommen hatten und wie viele von den gut behandelten. Danach bekamen von 433 Kranken, die keine oder höchstens eine Kur durchgemacht hatten, tertiäre Lues 58 = 14,3%, von 454, die mehr als eine Kur durchgemacht hatten, 20 = 4,6%. Immerhin ist die Beurteilung des Verlaufes auch hier ausschließlich auf Grund des Auftretens tertiärer Erscheinungen erfolgt, und wir wissen nicht, wie viele von den Kranken, die zur Zeit der Untersuchung keine tertiären

Erscheinungen aufwiesen, wirklich geheilt waren, und wie viele vielleicht noch später tertiäre oder quartäre Erscheinungen bekommen würden.

Wie bereits eingangs erwähnt, vermögen wir jetzt auf Grund der WaR. selbst bei nur retrospektiver Beobachtung der Kranken ein weit zuverlässigeres Urteil über die Wirkung einer Quecksilberbehandlung im Frühstadium auf den Gesamtverlauf der Syphilis abzugeben.

Nach diesen Vorbemerkungen gehen wir zur Besprechung unseres eigenen Materials über. In den uns zur Verfügung stehenden Krankengeschichten haben wir zunächst 228 nur mit Quecksilber behandelte Fälle statistisch verwertet; darauf haben wir zum Vergleich 100 Fälle herangezogen, die kombiniert mit Hg und Salvarsan behandelt wurden.

Zunächst werden wir die Resultate nur mit Quecksilber behandelter Kranken ohne Berücksichtigung der WaR. zusammenstellen.

Von den insgesamt 228 mit Hg behandelten Patienten, deren Infektion viele Jahre zurücklag, wiesen tertiäre Symptome 35 = 15,3% und metaluetische Erscheinungen 23 = 9,2% auf. Über die Behandlung dieser Kranken geben die folgenden Tabellen Auskunft.

Tabelle I.

Behandlung der 35 Kranken mit tertiären Erscheinungen:

nur 1 Kur hatten durchgemacht	5 = 14%
nur 2—3 Kuren hatten durchgemacht . . .	14 = 40%
„ 4—5 „ „ „ „ . . .	8 = 23%
„ über 5 „ „ „ „ . . .	8 = 23%

Natürlich sind hier, wie bei den folgenden Tabellen, immer nur die Kuren angegeben, die bis zum Eintritt der tertiären bzw. metaluetischen Erscheinungen durchgemacht wurden. Unter den Kranken mit mehreren Kuren sind sowohl Fälle mit intermittierender wie symptomatischer Behandlung enthalten.

Nachdem wir jetzt wissen, daß es sich bei der Metalues um echt syphilitische Erscheinungen handelte, so daß auch rein zeitlich betrachtet die Bezeichnung der Metalues als quartäre Lues (F. Lesser) berechtigt erscheint, ist natürlich die Metalues bei Beurteilung des therapeutischen Effektes ganz besonders zu verwerten.

Tabelle II.

Behandlung der 23 Kranken mit quartären Erscheinungen:

nur 1 Kur hatten durchgemacht	8 = 34,7%
nur 2—3 Kuren hatten durchgemacht . . .	8 = 34,7%
„ 4—5 „ „ „ „ . . .	4 = 17,4%
„ über 5 „ „ „ „ . .	3 = 13,2%

Demgegenüber können wir die Behandlung der 170 Kranken stellen, die keine tertiären oder quartären Syphiliserscheinungen aufwiesen. Die Behandlung war in der Frühperiode folgende:

Tabelle III.

1 Kur hatten durchgemacht	22 = 13%
2—3 Kuren hatten durchgemacht	66 = 39%
4—5 „ „ „ „	39 = 23%
über 5 „ „ „ „	43 = 25%



Während ein besonderer Einfluß der Behandlung auf die Häufigkeit tertiärer Erscheinungen hiernach nicht festzustellen ist, scheint die Häufigkeit der Metalues auch nach unserer Tabelle mit von der Intensität der Behandlung in der Frühperiode abzuhängen.

Stellen wir die obigen Zahlen zusammen, so erhalten wir folgende Übersichtstabelle:

Tabelle IV.

Behandlung	Zahl d. Fälle	Darunter		Zusammen	Keine klinischen Erscheinungen
		Tertiäre Erscheinungen	Quart. (metasyph.) Ersch.		
Keine od. nur 1 Kur	35	5 = 14%	8 = 23%	13 = 37%	22 = 63%
2—3 Kuren . . .	88	14 = 16%	8 = 9%	22 = 25%	66 = 75%
4—5 Kuren . . .	51	8 = 15%	4 = 8%	12 = 23%	39 = 77%
über 5 Kuren . .	54	8 = 15%	3 = 5%	11 = 20%	43 = 80%
Summa	228	35 = 15,3%	23 = 9,2%	58 = 24,5%	170 = 75,5%

Natürlich kann der oben angegebene Prozentsatz von 15,3 tertiärer und 9,2% quartärer Erkrankungen keinen Anspruch auf absolute Richtigkeit machen; einerseits werden zwar die Kranken mit tertiären oder quartären Erscheinungen fast stets den Arzt aufsuchen, die Kranken ohne Erscheinungen (latente bzw. geheilte Fälle) aber nur zum Teil viele Jahre nach der Infektion Nachuntersuchungen vornehmen lassen, aber andererseits kommen die tertiären und besonders die quartären Fälle bei weitem nicht alle zur Beobachtung des Dermatologen. Als Vergleichswerte für den Erfolg der verschiedenen Behandlungsarten können die angegebenen Zahlen aber als durchaus zuverlässig gelten.

Von Interesse mußte es auch sein, unter Berücksichtigung der vorausgegangenen Behandlung, den Zeitpunkt festzustellen, zu dem die tertiären und quartären Erscheinungen aufgetreten waren. Die folgende Tabelle gibt darüber Aufschluß.

Tabelle V.

Zahl der Jahre	Lues III trat auf nach der Infektion				Gesamtzahl
	bei 1 Kur	bei 2—3 Kuren	bei 4—5 Kuren	bei über 5 Kuren	
1 Jahr		1	1	2	3
2— 5 Jahre	1	2	3	5	10
6 10 „	2	2		2	6
11—15 „	1	2	1		4
16—20 „	1	6	1		8
über 20 „		1	2		3

Man sieht daraus zunächst, daß $^2/_5$ aller tertiären Erscheinungen schon innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Infektion zur Entwicklung gelangen. In den darauffolgenden 10 Jahren geht die Häufigkeit der tertiären Erscheinungen erheblich zurück, steigt dann am Ende des zweiten Jahrzehntes wieder etwas an, um im dritten Jahrzehnt nach der Infektion wieder stark abzufallen. Ein zuverlässiges Urteil darüber abzugeben, welchen Einfluß die Art der Frühbehandlung auf das zeitliche Auftreten der Lues hat, erlaubt unser Material kaum,



dazu ist es zu klein. Will man einen solchen Schluß ziehen, so lautet er: Je intensiver die Behandlung in der Frühperiode ist, um so früher treten tertiäre Erscheinungen auf, sofern sich solche überhaupt einstellen. Die sekundäre Periode wird also abgekürzt.

Ähnlich verhält es sich mit der Metalues. Die Hauptzahl der Erkrankung fällt hier in das zweite Jahrzehnt nach der Infektion, aber ein Einfluß der Behandlung auf das zeitliche Auftreten der Metasyphilis geht aus der Tabelle nicht hervor.

Tabelle VI.

Zahl der Jahre	Metasyphilis trat auf nach der Infektion				Gesamtzahl
	bei 1 Kur	bei 2—3 Kuren	bei 4—5 Kuren	bei über 5 Kuren	
1—10 Jahre	1	1	1	1	4
11—20 „	5	5	1	2	13
über 20 „	2	2	2		6

Bei den meisten Statistiken sind nun mehrere Faktoren nicht beachtet, die sicher in engen Beziehungen zum Problem der Heilwirkung stehen; das ist die Wahl des Medikamentes und die Behandlungsart. Leider können wir die verschiedenen Arten der Quecksilberbehandlung: der Schmierkuren, der Injektionskuren mit löslichen und unlöslichen Quecksilbersalzen usw. bei unserem Zahlenmaterial auch nicht berücksichtigen, da bei fast allen Patienten im Verlaufe ihrer Syphilis mit dem Medikament öfter gewechselt wurde.

Besonders wichtig war immer die Frage, soll symptomatisch, soll intermittierend behandelt werden. Seit Fournier und nach ihm Neisser in Deutschland die intermittierende Behandlung einführten, erstanden ihr ebenso viele warme Befürworter wie erbitterte Gegner. So heftig oft die wissenschaftlichen Debatten über diese Fragen geführt wurden, so merkwürdig ist es, daß es bisher außerordentlich wenig Statistiken mit Berücksichtigung der intermittierenden Behandlung gibt. Gewöhnlich wurde nur die Zahl der durchgemachten Kuren an sich berücksichtigt. Wenn auch unser Zahlenmaterial für die sichere Entscheidung der Frage zu klein ist, wollen wir doch in den folgenden Zahlen den Einfluß der symptomatischen und der intermittierenden Behandlungsweise auf die Bildung der Spätlues darstellen. Von den 228 nur mit Quecksilber behandelten Fällen hatten 128 = 56% mehr symptomische, 100 = 44% mehr oder weniger intermittierende Behandlung durchgemacht. Unter den Patienten mit symptomatischer Behandlung befanden sich 26 = 22,2% mit Lues III; unter denen mit intermittierender Behandlung aber nur 9 = 9%. Bei der Metalues lauten die entsprechenden Zahlen 14 = 10,9% und 9 = 9,0%. Danach scheint der Zahlenunterschied wenigstens hinsicht-



lich der tertiären Lues zugunsten der intermittierenden Behandlungsweise zu sprechen.

Wie aber auch die statistischen Berechnungen über die Bedeutung der Frühbehandlung für den späteren Verlauf der Krankheit angestellt sein mögen, fast alle älteren Statistiken litten an dem Fehler, daß sie wesentlich von den Fällen mit Späterscheinungen ausgingen. Die Kranken, welche keine Späterscheinungen bekamen, sahen wir früher in der Regel nicht wieder, und über den Gesundheitszustand der wenigen, die wir nachuntersuchen konnten, vermochten wir auch kein abschließendes Urteil abzugeben. Das ist seit der Entdeckung der WaR. doch erheblich anders geworden. Einmal kommen jetzt eine große Anzahl alter Luetiker zu uns, „um ihren Wassermann machen zu lassen" und dann vermögen wir uns auf Grund der WaR. besonders nach wiederholter Untersuchung doch weit zuverlässiger über den Zustand des Kranken auszusprechen, als das früher der Fall war.

In der Frühperiode darf dem einmaligen negativen Ausfall freilich nicht besonders großer Wert beigelegt werden, da die WaR. in dieser Krankheitsperiode (die ersten 2—3 Jahre nach der Infektion) nicht selten auch ohne spezifische Behandlung hin und her schwankt. In der Spätperiode schlägt die Reaktion aber nicht annähernd so häufig um, so daß selbst auf Grund eines einmaligen negativen Ausfalls eine gewisse Beurteilung des Falles möglich ist, vorausgesetzt, daß eine spezifische Behandlung nicht unmittelbar vorausgegangen ist. Mindestens kann man bei der Vergleichung des Wertes von zwei verschiedenen Behandlungsmethoden auf Grund des Ausfalls der WaR. auch Fälle mit einer einmaligen Vornahme der Reaktion im Spätstadium mit heranziehen, denn die eventuellen Fehler machen sich dann in beiden Statistiken in gleicher Weise bemerkbar. Die meisten Fälle unserer Statistik sind aber öfter untersucht und zeigten mehrmals hintereinander die gleiche Reaktion.

Statistiken, die in dieser Weise den Einfluß der Hg-Behandlung auf den Verlauf der Syphilis festzustellen versuchen, liegen noch kaum vor, während der Wert der Salvarsanbehandlung wesentlich auf Grund der WaR. beurteilt zu werden pflegt. Wir sehen daher auch von Literaturzitaten ab und gehen gleich zur Besprechung unserer eigenen statistischen Feststellungen über. Die folgende Tabelle bringt zunächst eine Übersicht über den gesamten Heilerfolg nach Quecksilberbehandlung auf Grund der klinischen und serologischen Untersuchung. In den Ziffern mit positiver WaR. sind sowohl Fälle enthalten, die neben der WaR. keine sonstigen Zeichen von Syphilis aufwiesen, wie solche, die auch andere klinische Symptome darboten.

Tabelle VII.

Zahl der Kuren	Zahl der Fälle	Behandlungserfolg nach Jahren		
		a) neg. WaR. u. keine klin. Erschein.	b) pos. WaR. oder klin. Späterschein.	Dabei unter b) klin. Ersch. bei neg. WaR.
1	34	6 = 17,7%	28 = 82,3%	3
2—3	88	39 = 45%	49 = 55,1%	2
4—5	51	16 = 32,1%	36 = 68%	1
über 5	55	23 = 41,8%	32 = 58,2%	2
Summa:	228	84 = 36,8%	144 = 63,2%	8



Hieraus geht zunächst hervor, daß 63% der in der Frühperiode nur mit Quecksilber behandelten Fälle krank geblieben waren und höchstens 37% als geheilt gelten könnten. Ein sehr schlechtes Resultat, das wir weiter unten noch näher besprechen werden.

Es wurde schon betont, daß die gefundenen Zahlen nur dann auf Gültigkeit Anspruch machen könnten, sofern die entscheidende klinische und serologische Untersuchung genügend lange Zeit nach der Infektion und nach der letzten Behandlung vorgenommen wird, so daß ein Umschlag der Reaktion nicht mehr wahrscheinlich ist. Aus der folgenden Tabelle ersehen wir, daß die Hauptmenge der Fälle erst im zweiten und dritten Jahrfünft nach der Infektion und meist erst 5 Jahre und länger nach der letzten Behandlung zum letzten Male untersucht wurde.

Tabelle VIII.

Die entscheidende Untersuchung fand statt:

nach der Infektion	WaR. neg.	WaR. pos. oder klin. Erschein.	nach der letzten Kur	WaR. neg.	WaR. pos. oder klin. Erschein.
ca. 2—3 Jahre	4	16	1/2—1 Jahr	4	10
4—6 „	14	32	1—2 „	9	35
7—10 „	24	32	2—5 „	22	25
über 10 „	43	64	5—10 „	23	34
			über 10 „	26	40
Summa	84	144	Summa	84	144

Aus dem linken Teil der Tabelle geht aber auch noch hervor, daß durchaus nicht bei allen negativ gewordenen Fällen dieser Erfolg der Hg-Behandlung zu verdanken ist, sondern ein nicht unerheblicher Teil der negativen Fälle im Laufe der Zeit ganz von selbst und unabhängig von der Quecksilberbehandlung negativ geworden ist. Wäre das nicht der Fall, so müßte das Verhältnis zwischen negativen und positiven Fällen bei 2—3 oder 5—6 Jahre nach der Infektion nachuntersuchten Kranken das gleiche sein, wie bei den erst über 10 Jahre nach der Infektion untersuchten Patienten. Das ist aber nicht der Fall, sondern 2—6 Jahre nach der Infektion wurden nur 25% negative, gegenüber 75% positiven Fällen festgestellt, während 10 Jahre nach der Infektion 40% negativen nur noch 60% positive gegenüberstehen.

Fast noch prägnanter tritt das hervor, wenn wir das Verhältnis bei den Kranken, welche nur eine Kur durchgemacht haben, gesondert betrachten.

Tabelle IX.

Bei Fällen mit nur 1 Kur lag die Infektion zurück	WaR. negativ	positiv oder klin. Erschein.
Weniger als 1—2 Jahre:	—	1
„ „ 2—3 „	—	1
„ „ 3—6 „	—	5
„ „ 6—10 „	—	5
über 10 „	6	16



Hier sehen wir also, daß im ersten Jahrzehnt alle Fälle positiv geblieben waren, während im zweiten Jahrzehnt 25% offenbar ganz von selbst und unabhängig von der 10 Jahre und länger zurückliegenden Behandlung negativ geworden sind.

Bei zahlreichen Fällen mit negativer Reaktion wurden von uns auch noch Kontrolluntersuchungen nach provokatorischer Salvarsaninjektion vorgenommen. Diese provokatorischen Salvarsaninjektionen (0,25—0,3 Altsalvarsan) sind nach unseren Beobachtungen recht zuverlässig. Wenigstens haben wir in einem ziemlich erheblichen Prozentsatz — namentlich in den ersten Jahren nach der Infektion — danach positive Schwankungen festgestellt. Dagegen wurden bei denjenigen Kranken, die nach provokatorischer Injektion keine positiven Schwankungen zeigten, bisher auch später nur sehr selten wieder Krankheitserscheinungen oder ein Umschlag der Reaktion beobachtet[1]).

Fassen wir das Ergebnis obiger Untersuchungen zusammen, so finden wir, daß fast $^2/_3$ aller im Frühstadium nur mit Hg behandelten Fälle nicht geheilt worden sind. Dabei hat wiederholte Quecksilberbehandlung offenbar auf die Ausheilung einen nicht unerheblichen Einfluß; denn bei 1 Kur haben wir später 82% aktive Lues, bei mehreren Kuren nur noch etwa 60% feststellen können. Dabei bleibt aber der Heilerfolg ungefähr derselbe, wenn nur 2—3 oder 4—5 oder noch mehr Kuren im Frühstadium vorgenommen wurden. Aus allem ersehen wir, daß der Heilerfolg der Quecksilberbehandlung nicht besonders befriedigt. Diese Feststellung war nur mit Hilfe der WaR. möglich, ohne sie wären wir nicht imstande gewesen, Fälle ohne klinische Erscheinungen, aber mit aktiver Lues zur Statistik heranzuziehen.

Aus der Tab. VII geht auch hervor, daß rund 50% der Kranken, die man früher als wahrscheinlich geheilt betrachtet hätte, positive WaR. zeigten, also noch krank waren. Dabei hätten diese Kranken auch den damals üblichen Anforderungen für Erteilung des Ehekonsenses genügt, da bei fast allen mehr als 5 Jahre nach der Infektion und mehr als 1 Jahr seit dem letzten Auftreten luetischer Erscheinungen verstrichen waren.

Diesen wenig befriedigenden Resultaten nach alleiniger Quecksilberbehandlung wollen wir nun einmal die Erfolge gegenüberstellen, die mit der kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung erzielt werden können.

Wir haben zu diesem Zwecke die ersten 100 so behandelten Kranken mit teils primärer, teils frischer sekundärer Syphilis aus der Privatsprechstunde von Prof. Scholtz, bei denen die Behandlung auch schon jahrelang zurücklag, zusammengestellt. Allerdings haben wir nun nicht, wie bei der Quecksilberbehandlung, sämtliche mit Salvarsan-Quecksilber behandelten Fälle in die Statistik aufgenommen, sondern nur die Kranken, welche die in der hiesigen Klinik seit 1911 übliche Behandlungsform regulär durchgemacht haben. Wir mußten das tun, weil für die Salvarsan-Quecksilberbehandlung noch keine einigermaßen einheitliche Behandlungsform besteht. Die einzelnen Ärzte wenden viel-

[1]) Vgl. die nachfolgende Arbeit von Silberstein, S. 227.

mehr das Salvarsan noch außerordentlich verschieden an und die Resultate variieren nach den verschiedenen Behandlungsformen sehr stark. Die einzelne Quecksilberkur pflegt dagegen doch einigermaßen gleichmäßig durchgeführt zu werden, und vor allem hat ja unsere Statistik ergeben, daß der Erfolg für den späteren Verlauf der Krankheit nicht viel anders ist, wenn in der Frühperiode nur 1 oder 2 oder wenn 4 bis 5 Kuren gemacht werden.

Tabelle X.

Zahl der Kuren	Zahl der Fälle	Behandlungserfolg nach Jahren: a) neg. WaR. und keine klin. Erschein.	b) pos. WaR. od. klin. Ersch.
1	82	73 = 89%	9 = 11%
2	18	17 = 94,4%	1 = 5,5%
Summa	100	90 = 90,0%	10 = 10,0%

Dieser überaus günstige Erfolg der kombinierten Behandlung, der die Zweifel anderer Autoren an dem Wert der Methode kaum verständlich erscheinen läßt, mag wohl zum größten Teil auch auf die in unserer Klinik geübte Behandlungsart zurückzuführen sein. Bekanntlich erhalten die Kranken in unserer Klinik an 2—3 aufeinanderfolgenden Tagen 2—3 Salvarsaninjektionen mit einer Gesamtdosis von 0,65—0,75. Darauf erfolgt intensive Quecksilberbehandlung von 3 bis 5 Wochen und nun wieder Salvarsaninjektion in der vorhin geschilderten Weise (nur in wenig kleineren Dosen). Im Anschluß hieran wird nochmals 14 Tage lang mit Quecksilber (möglichst Injektionen und gleichzeitig Einreibungen) behandelt und falls die WaR. bei der zweiten Salvarsanserie noch positiv war (selten), folgt jetzt noch eine dritte Salvarsanserie von zwei Einspritzungen. In der Regel wird bei primärer wie bei sekundärer Lues nur e i n e Kur gemacht, und nur bei älterer sekundärer Lues oder unter besonderen Verhältnissen (Verheiratete) verordnen wir bisweilen eine Nachkur. Diese Methode hat den Vorteil, daß der Organismus, trotz der schnellen Salvarsanausscheidung etwas länger unter kräftiger Salvarsanwirkung steht.

Scholtz hatte im Jahre 1912 bei primärer Lues mit meist schon positivem Wassermann nahezu 100% Dauerfolge, bei sekundärer Lues 13% Mißerfolge angegeben. Die damaligen Prozentzahlen entsprechen ungefähr den von uns jetzt verzeichneten 10% Mißerfolgen, trotzdem die jetzt viel längere Beobachtungszeit mehr Gelegenheit zur Korrektur hätte geben können.

Während bei den nur mit Quecksilber behandelten Fällen also nur 36,8% Heilungen nachweisbar waren, sind es bei der kombinierten Salvarsan-Quecksilbertherapie 90%. Ebenso erfreulich ist der hohe Prozentsatz von Dauerheilung nach nur 1 Kur, und zwar entsprechen



hier 89% Dauerheilungen nur 17,3% solcher bei alleiniger Hg-Behandlung. Wenn das Ideal der Therapia sterilisans magna auch nicht erreicht ist, so kommen die Resultate der Frühbehandlung diesem Ziele doch recht nahe.

Besonders interessant ist auch der klinische Verlauf der mit Hg-Salvarsan kombiniert behandelten aber nicht geheilten Fälle. Rezidive (klinische wie serologische) wurden fast ausnahmslos innerhalb des ersten Jahres nach Abschluß der Kur, ja der bei weitem größte Teil innerhalb des ersten halben Jahres nach der Behandlung beobachtet. Quartäre Erscheinungen wurden bisher nach vollständiger Quecksilber-Salvarsankur im Frühstadium nicht gesehen, obwohl wir bei der Durchsicht der Krankengeschichten mehrere Kranke mit quartären Erscheinungen zu Gesicht bekommen haben, die im Frühstadium zwar auch mit Salvarsan und Quecksilber behandelt worden waren, bei denen die Art der damaligen Kur aber besonders hinsichtlich der Salvarsanbehandlung als ungenügend betrachtet werden mußte.

Wo die Blutuntersuchung nach mehreren Jahren positive WaR. ergab, fehlten fast ausnahmslos die WaR. im ersten resp. den ersten Jahren nach dem Abschluß der Behandlung. Würden Untersuchungen zu jener Zeit vorgenommen sein, so würden sie in der Regel wohl schon damals positive Reaktionen gezeigt haben; denn die Fälle, die wir im ersten Jahre bzw. den ersten beiden Jahren regelmäßig alle $^1/_4$—$^1/_2$ Jahr kontrollieren konnten und die bei diesen Untersuchungen negativ reagierten, haben auch später kaum jemals wieder positive Reaktion gezeigt.



(Aus der Universitätsklinik für Hautkrankheiten zu Würzburg [Vorstand: Prof. K. Zieler].)

Versuche am Lebenden über den Übergang von Farbstoffen aus dem Blut in die Rückenmarksflüssigkeit und über den Übergang von Arzneimitteln aus der Rückenmarksflüssigkeit in das Blut, nebst Bemerkungen über die intralumbale Salvarsanbehandlung.

Von

Prof. **W. Schönfeld** (Greifswald),

früherem I. Assistenten der Klinik.

Des öftern wird in der Literatur betont, daß Körperflüssigkeiten wie das Kammerwasser und die Rückenmarksflüssigkeit gewisse Ähnlichkeit besäßen, nicht nur in bezug auf Entstehungsart und Funktion, sondern auch hinsichtlich des Überganges im Blute befindlicher Stoffe und anderem mehr.

Diesen beiden Körperflüssigkeiten ähnelt noch in mancher Beziehung das Fruchtwasser.

Während nun die Ophthalmologen schon recht frühzeitig, fußend auf den grundlegenden Versuchen von Ehrlich, dazu übergegangen sind, die Art der Entstehung des Kammerwassers im Auge und andere damit zusammenhängende Fragen durch Einspritzungen von Fluoresceinlösungen am Tiere, besonders am Kaninchen zu lösen, während Recinelli, Sicard und Mercier, van de Velde u. a. durch Injektion von Methylenblau bei Schwangeren kurz vor der Geburt schwebende Fragen über die Entstehung des Fruchtwassers zu ergründen versucht haben, hat man bei der Rückenmarksflüssigkeit erst recht spät ähnliche Untersuchungen angestellt. Bis heute haben diese Versuche noch nicht zu einem eindeutigen Ergebnis geführt.

Dies gibt mir Veranlassung über einige schon 1918 angestellte Versuche über den Übergang von Farbstoffen in die Rückenmarksflüssigkeit des Lebenden zu berichten und im Anschluß daran eine hierfür in Betracht kommende klinische Beobachtung zu besprechen.

Ehe ich auf Einzelheiten eingehe, sollen in Kürze die bisher veröffentlichten Versuche am Tier und am Lebenden über den



Übergang von Farbstoffen in die Rückenmarksflüssigkeit vorgeführt werden.

Versuche am Tier liegen, soweit ich die Literatur übersehe, bisher vor von Baumann (1920) an Kaninchen und Ziegen, von Bouffard (1906) an Meerschweinchen, von Goldmann (1909) an Ratten und Mäusen, von Kafka (1912) an Kaninchen und Fröschen, von Nast (1919) an Meerschweinchen und von Schläpfer (1905) an Fröschen und Kaninchen.

Den teils subcutan, teils intravenös verwendeten verschiedenen Farbstoffen haben auch verschiedene Ergebnisse entsprochen. Das gleiche gilt auch für die Versuche am Lebenden.

So arbeitet Baumann mit $^{1}/_{2}$proz. wäßriger und 1 proz. alkoholischer Fluoresceinlösung (5 Tage lang je 10 ccm wäßrige Lösung, 2 Tage lang je 1 ccm alkoholischer Lösung), ferner mit 5 proz. wäßriger Pyrrolblaulösung (je 5 ccm 14 Tage lang), endlich mit 2 proz. Trypanblaulösung (je 5 ccm 5 Tage lang) subcutan bei Kaninchen.

Der Liquor blieb bei allen Versuchen farblos. Der Humor aqueus wurde bei den mit Trypanblau behandelten Kaninchen in dicker Schicht ganz wenig gebläut. Es fand sich ferner „starke Granulafärbung der Plexusepithelzellen".

Weiterhin injizierte er einer Ziege (wahrscheinlich subcutan) 40 Tage lang täglich 5 ccm 5 proz. wäßriger Trypanblaulösung. „Am 32. Tage ließ der Liquor eine ganz geringe Blaufärbung wahrnehmen, die sich dann bis zum 40. Tag wenig verstärkt hatte."

Bouffard arbeitete mit „Tolidine + acide H" also wohl mit saurem Toluidin subcutan. Er sah keinen Übergang des Farbstoffes in die Rückenmarksflüssigkeit.

Goldmann injizierte subcutan Ratten und Mäusen mehrfach (10—12 mal) mit 6—8 Tagen Zwischenraum 1 ccm einer 1 proz. wäßrigen Pyrrolblaulösung auf je 20 g Körpergewicht, um auf diese Weise „die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der ‚vitalen Färbung'" kennenzulernen. Nach ihm „kann auch die Cerebrospinalflüssigkeit einen schwächeren Farbton gewinnen". Der Nachweis wurde durch Auftropfen der zu untersuchenden Flüssigkeit auf Fließpapier erbracht.

Nast versuchte durch endarterielle Injektion von Trypanblau die Rückenmarksflüssigkeit von Meerschweinchen zu färben.

Schläpfer berichtet über einen negativen Ausfall von intravenöser Zuführung von Kongorot beim Kaninchen.

Kafka injizierte meist von einer 20 proz. Uraninlösung Kaninchen 4—40 ccm, subcutan, Fröschen 2 ccm.

Die Tabellen Wesselys (1905) über seine mit Fluoresceinkalium beim Kaninchen erzielten Ergebnisse seien hier eingeschaltet[1]), weil diese zum Studium des Flüssigkeits- und Stoffwechsels im Auge angestellten Versuche immerhin zu gewissen Vergleichen mit der Flüssigkeit und dem Stoffwechsel der Rückenmarksflüssigkeit anregen.

[1]) Die Tabelle ist der Arbeit von Wessely „Der Flüssigkeits- und Stoffwechsel des Auges mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zu allgemeinphysiologischen und biologischen Fragen" entnommen. Ergebnisse der Physiologie, herausgegeben von L. Asher und K. Spiro, 1905, 4. Jahrgang, S. 628.



Tabelle I.

Fluoresceingehalt (nach intravenöser Injektion von 0,025 g Fluoresceinkalium pro kg Tier).

	Tier I	Tier II 2 mg Pilocarpin intravenös	Tier III	Tier IV 2 mg Pilocarpin intravenös
Blut:				
a) Anfangsgehalt (berechnet)	1 : 2000	1 : 2000	1 : 2000	1 : 2000
b) Gehalt nach 1 Stunde (bestimmt)	1 : 20 000	1 : 40 000	1 : 13 000	1 : 20 000
Urin am Schlusse d. Versuches, d. h. nach 1 Std.	1 : 400	1 : 200	1 : 100	1 : 100
Galle, desgl.			1 : 500	1 : 300
Lymphe, desgl.			1 : 10 000	1 : 20 000
Speichel		0!		0!
Tränenflüssigkeit . .		0!		0!
Kammerwasser:				
a) normales (n. $^1/_2$—1 St.)	1 : 1 000 000	1 : 1 000 000	1 : 100 000	1 : 800 000
b) nach Punktion neu abgesondertes (n. $^1/_2$ St.)	1 : 20 000	1 : 50 000	1 : 50 000	1 : 30 000

Kafka tötete seine mit Uranin behandelten Kaninchen 1—8 Stunden nach der Einspritzung.

Uranin ist nach Mercks Index ein künstlicher, organischer Farbstoff, das Natriumsalz des Fluoresceins ($C_{20}H_{10}O_5Na_2$), und zwar ein gelbbraunes Pulver.

Fluorescein (Resorcinphthalein, Dioxyfluoran, Tetraoxyphthalophenonanhydrid) $C_{20}H_{12}O_5$.

Über eine Verfärbung des Liquors bemerkt er nichts, dagegen zeigten sich bei einer nach 8 Stunden erfolgten Sektion bei makroskopischer Betrachtung „das Ventrikelependym und jenes des Zentralkanals“ „schwach gelblich“, der Plexus chorioideus jedoch stark gelb.

Bei den Fröschen bot sich ein ähnlicher Befund. Das Uranin trat nach mehr als 24 Stunden in die Cerebrospinalflüssigkeit über.

Alle diese Tierversuche lassen mit Deutlichkeit erkennen, daß ein Übertritt von Farbstoffen nur dann stattfindet, wenn diese in großer Menge bzw. in starker Konzentration (Baumann, Goldmann, Kafka) zugeführt worden waren und aus Farbstoffen bestanden, die ein großes Diffusionsvermögen besaßen.

Bei den an Lebenden vorgenommenen Versuchen wurde meist das Methylenblau verwendet.

Léri[1]) konnte das Methylenblau in der Rückenmarksflüssigkeit bei Kindern, weder nach interner, noch nach subcutaner Zuführung nachweisen. Das gleiche berichtet Magelhäes bei Trypanosomiasis.

Castaigne erhob dagegen einen positiven Befund bei 4 Fällen von Urämie, und zwar dann, wenn die Nierenausscheidung unterbunden gewesen war. Sicard

[1]) Die französische Literatur ist mir leider nur aus Referaten bzw. aus Zitaten der Arbeit von Redlich, Plötzl und Hess, Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie, 2, 715, 1910 zugänglich gewesen.



konnte das nicht bestätigen. Bei 3 Fällen von Epilepsie hatte Castaigne ebenfalls ein negatives Ergebnis.

Redlich, Plötzl und Hess (1910) gaben 3 Epileptikern 3 mal 0,3 g Methylenblau in 24 Stunden per os. Der nach $^3/_4$ bzw. $1^3/_4$ Stunden nach der letzten Gabe entnommene Liquor war wasserklar. Auch durch Oxydation (Durchleitung von Luft, Sauerstoff, Einwirkung von frisch bereitetem Bleisuperoxyd) ließ sich keine Spur von Färbung nachweisen.

Rotky (1912) hat mit Salus bei 3 Fällen eine Stunde nach Einnahme von 3 g Uranin Gelbfärbung des Liquors auftreten sehen (Einzelheiten fehlen).

Über umfangreiche Versuche mit Uranin an psychiatrischem Material berichtet Kafka (1912). Sie seien etwas ausführlicher erwähnt.

Kafka berichtet über 16 Fälle mit 18 Untersuchungen und zwar über 5 Fälle (6 Untersuchungen) von Dementia praecox, 8 Fälle (9 Untersuchungen) von Paralyse, 1 Fall von Arteriosklerose, 1 Fall von Syphilis cerebrospinalis und 1 Fall von Epilepsie. Gleichzeitige anderweitige Liquorbefunde liegen (Zellzählung, Eiweißreaktionen) nicht vor.

Die Kranken bekamen 5—8 g Uranin in schwarzem Kaffee. Entnommen wurde der Liquor 4 mal nach $2^1/_2$ Stunde, und zwar bei 2 Paralysen und 2 Fällen von Dementia praecox, 2 mal nach je 4 Stunden (Dementia praecox, Paralyse), 4 mal nach 8 Stunden (2 Paralysen, 1 Dementia praecox, 1 Syphilis cerebri), 3 mal nach $8^1/_2$ Stunden (Dementia praecox, Paralyse, Epilepsie), 1 mal nach 9 Stunden (Dementia praecox), 2 mal nach 12 Stunden (2 Paralysen), 2 mal nach 14 Stunden (Arteriosklerose, Paralyse).

Kafka kommt zu folgenden Schlüssen:

1. „Der Übertritt des Uranins in die Cerebrospinalflüssigkeit scheint bei Paralysen nach 2 Stunden zu beginnen, bei Nichtparalysen zu gleicher Zeit oder später.

2. Wir finden die Cerebrospinalflüssigkeit der Nichtparalysen nach 2 Stunden farblos oder kaum meßbar fluorescent, jene der Paralysen zeigt zu dieser Zeit meist einen Uraningehalt von 1 : 2 000 000 und mehr. Nach etwa 8 Stunden ist der Farbstoffgehalt des Liquors der Nichtparalytiker auf 1 : 2 000 000 (und weniger) gestiegen, jener der Paralytiker auf 1 : 750 000 und kann nach 12 bis 14 Stunden 1 : 250000 erreichen, während die Spinalflüssigkeit der Nichtparalytiker auch nach dieser Zeit die nach 2—4 Stunden erreichte Menge nicht oder nur um ein geringes überschreitet.

3. Die erhöhte Permeabilität der paralytisch affizierten Meningen scheint sich also aus diesen Versuchen zu ergeben.

Jene Fälle, in denen Pilocarpininjektionen gegeben worden waren, wiesen erhöhten Liquordruck und vermehrte Abflußmenge auf, ohne daß der Uraningehalt gegenüber den anderen Fällen verändert war, eine Beobachtung, die wir auch bei Vergleich des mit Stauung gewonnenen und des ohne Stauung erhaltenen Liquors machen konnten." —

Bei diesen Versuchen am Lebenden sehen wir bei Methylenblau nur positive Befunde bei Urämie (Castaigne). Von anderen Autoren kann dies wieder nicht bestätigt werden (Sicard u. a.).

Über positive Befunde mit Uranin berichten Rotky (Salus) und Kafka. Für die genauere Beurteilung kommen allerdings nur die Kafkaschen Versuche in Betracht.

Versuchsreihen bei vollkommen normalen Menschen haben bisher gefehlt, ebenso bei Frühsyphilitikern mit und ohne Veränderungen in der Rückenmarksflüssigkeit.



Wir haben deshalb unsere Versuche aus folgenden Erwägungen heraus angestellt:

1. Läßt sich ein Unterschied beim Übertritt von Farblösung in die Rückenmarksflüssigkeit bei Menschen ohne und mit Veränderungen der Rückenmarksflüssigkeit, bzw. bei Nichtsyphilitikern und Syphilitikern erkennen?

2. Wie häufig, nach welcher Zeit treten Farbstoffe, besonders das Uranin, in die Rückenmarksflüssigkeit über?

An Farbstoffen verwandten wir:

1. Das Argoflavin (0,05 : 10 ccm).
2. Eine 3 proz. Indigocarminlösung (in der Menge von 10 ccm).
3. Das Uranin (6—8 g).

Argoflavin und Indigocarmin gaben wir intravenös, Uranin per os in Oblaten.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf 53 Fälle mit 75 Untersuchungen. Bei allen wurde gleichzeitig Zellzählung, Phase I, Pándysche, Weichbrodtsche, Wassermannsche Reaktion im Blut und Liquor angestellt.

1. Argoflavin.

Das uns von der Firma Cassella zur Verfügung gestellte Argoflavin ist eine Kombination von Trypaflavin (Benda) mit $AgNO_3$. Es enthält 21 proz. $AgNO_3$. Es ist ein Diaminomethylacridiniumchlorid und wurde von uns versuchsweise für die intravenöse Behandlung des Trippers beim Weibe angewandt. Hierüber wird an anderer Stelle berichtet werden. (Dermatol. Zeitschr. 1921. April.) Über den Übergang in die Rückenmarksflüssigkeit ist noch nichts berichtet.

Bohland erwähnt gelegentlich (Die intravenöse Anwendung des Trypaflavins bei Infektionskrankheiten), daß normaler Liquor cerebrospinalis auch nach häufigen Injektionen kein Trypaflavin enthält.

Die Rückenmarksflüssigkeit konnte nur in 3 mit Argoflavin behandelten Fällen (2 Fälle mit Syphilis II, beide hatten eine schwach positive Phase I, 1 Fall von weiblichem Tripper mit normalem Liquorbefund) untersucht werden. Eine Verfärbung der Haut ist in keinem Falle aufgetreten, ebensowenig wie bei den anderen therapeutisch mit Argoflavin behandelten Fällen. Seine Ausscheidung im Urin ist kenntlich an der Fluorescenz. Nach etwa 36 Stunden ist es wieder ausgeschieden. Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet. Die Rückenmarksflüssigkeit wurde nach 1 bzw. $1^1/_4$ Stunden nach der Zuführung entnommen, eine Verfärbung war in keinem Falle nachweisbar.

2. Indigocarmin.

Das Indigocarmin wird bekanntlich für die Nierenfunktionsprüfung verwendet. Man muß stets eine frische Lösung verwenden, will man sich vor Embolien und anderen Zufälligkeiten schützen.

Wir gaben es bei 20 Fällen, 13 Fälle von weiblichem Tripper, 4 Fällen von Syphilis II, 2 Fällen von Syphilis latens, 1 Paralyse.

Von den Tripperfällen zeigten 4 an Liquorveränderungen eine positive Phase I, die bei zweien auf eine Blutbeimengung zurückgeführt werden muß.

Punktiert wurden die Fälle $^1/_2$ Stunde bis $8^1/_2$ Stunde nach der Injektion. Der Urin war fast bei allen zu dieser Zeit blau bzw. noch grünlich gefärbt.

1 Fall zeigte an der Haut Erscheinungen, nach einer Minute trat eine Blaufärbung des Gesichtes auf, nach 4 Minuten eine solche des Körpers.

Die Rückenmarksflüssigkeit war bei allen vollkommen klar, ebensowenig war eine Verfärbung nachweisbar beim Auftropfen der Flüssigkeit auf weißes Fließpapier.

Die 6 Syphiliskranken wiesen bis auf einen (25,8 Zellen) keine Veränderung in der Rückenmarksflüssigkeit auf.

Bei 3 Kranken, die versehentlich eine 2 Tage alte Lösung bekommen hatten, war nach 1—2 Minuten eine Blaufärbung des Gesichts und der nächsten Umgebung zu bemerken, gleichzeitig wurde über Kopfschmerzen, Schweißausbruch geklagt, von einem Kranken auch über Pelzigsein der Zunge. Nach $^1/_2$ Stunde waren die Erscheinungen verschwunden, sie sind auf eine Embolie zurückzuführen.

Die Ausscheidung im Urin war dieselbe wie bei den Tripperfällen. Die Punktion fand bei dreien innerhalb der 1. Stunde, bei den übrigen drei nach 6—7 Stunden statt.

Der Liquor war vollkommen klar, ebenso wie bei dem Paralysekranken. Dieser wurde nach $8^1/_2$ Stunden punktiert und wies sonst weitgehende Veränderungen der Rückenmarksflüssigkeit auf.

Wir sehen also bei intravenöser Zuführung von Argoflavin und Indigocarmin bei Kranken mit und ohne Liquorveränderungen (Tripper- und Syphiliskranke) nach $^1/_2$ bis $8^1/_2$ Stunden niemals einen Übergang des Farbstoffes in die Rückenmarksflüssigkeit. Das stimmt mit den Befunden überein, die bei stomachaler bzw. subcutaner Zuführung von Methylenblau am Lebenden von Léri, Magelhães, Redlich, Plötzl und Hess, Sicard u. a. erhoben worden sind.

Diese Farbstoffe treten also bei der geschilderten Versuchsanordnung vom Blut aus zugeführt, innerhalb von $^1/_2$—$8^1/_2$ Stunde nicht in die Rückenmarksflüssigkeit über. Nach dem, was wir sonst darüber wissen, ist es auch nicht anzunehmen, daß sie nach späterer Zeit noch übertreten.

3. Uranin.

Die Untersuchungen betreffen 18 Fälle (24 Untersuchungen) von weiblichem Tripper, 22 Fälle (27 Untersuchungen) von Syphilis II bzw. latens, 1 Fall von Paralyse.

Wir gingen folgendermaßen vor: Die Kranken bekamen früh nüchtern 6—7—8 g Uranin in einer Oblate, diese wurde mit Wasser hinuntergespült. Niemals zeigten sich üble Nebenwirkungen irgendwelcher Art.

Eine Gelbfärbung der Haut trat fast regelmäßig nach $^3/_4$—1 Stunde ein, ebenso färbten sich auch die Skleren, so daß die Patientinnen aussahen, als ob sie einen Ikterus hätten.

Die Verfärbung der Haut klang nach 8—10 Stunden wieder ab und war meist nach 14 Stunden wieder vollkommen verschwunden.

Der Urin färbte sich ebenfalls nach kurzer Zeit gelb, die Ausscheidung durch den Harn dauerte durchschnittlich 36 Stunden.

Speichel, Tränenflüssigkeit und der Inhalt der vorderen Augenkammer, soweit dies sich durch äußere Betrachtung beurteilen läßt, erscheinen ungefärbt.



In einem Fall von Tripper war der Cervixschleim verfärbt. Ob diese Verfärbung etwa durch Verschleppung von der Harnröhre aus, die natürlich durch die Urinausscheidung immer gefärbt ist, veranlaßt war, läßt sich nicht mit Sicherheit feststellen. Jedenfalls war es 1 Fall, der in der Rückenmarksflüssigkeit keine Verfärbung gezeigt hat.

Was nun die Beurteilung der positiven Fälle anlangt, so unterscheiden wir 3 Stärkegrade des Übertritts in die Rückenmarksflüssigkeit:

1. schwache Fluorescenz = schwach positiv = ±.
2. deutliche Fluorescenz = positiv = +.
3. starke Fluorescenz = stark positiv = + +.

Die Ablesung hat in einem Glas zu geschehen, das nicht grünlich schimmert, sonst kann eine schwache Fluorescenz vorgetäuscht werden bei Fällen, bei denen sie nicht vorhanden ist. Bei stärkerem Ausfall kommt diese Fehlerquelle nicht mehr in Betracht. Am besten ist es, wenn verschiedene Personen unabhängig voneinander den Ausfall beurteilen.

Es ist selbstverständlich, daß bei dieser nur approximativen Methode des Ablesens dem subjektiven Ermessen bei Festsetzung der Stärkegrade, ähnlich wie bei dem Ablesen von Fällungsreaktionen, ein gewisser Spielraum gelassen ist. Es kam uns bei unseren Versuchen auch nicht auf quantitative Bestimmung an, sondern überhaupt darauf, zu sehen, ob, wie häufig und nach welcher Zeit der Farbstoff in der Rückenmarksflüssigkeit erscheint. Will man genauere quantitative Untersuchungen anstellen, so kann man sich ja nach dem Vorgang von Wessely, Kafka u. a. Testlösungen in geeigneten Konzentrationen herstellen und mit diesen die Verfärbung der Rückenmarksflüssigkeit vergleichen.

a) Versuche mit Uranin bei weiblichem Tripper.

Von den 18 Fällen von weiblichem Tripper wurden 2 Fälle je 2 mal. 2 andere je 3 mal untersucht.

Liquorveränderungen in Gestalt einer positiven Phase I zeigten 2 Fälle, be dem einen war die positive Phase I auf Blutbeimengung zurückzuführen. Dabei bestand gleichzeitig eine leichte Fluorescenz der Rückenmarksflüssigkeit. Der Blutbeimengung wegen verwerten wir ihn nicht. Der andere zeigte klaren Liquor.

2 Fälle wurden nach $^1/_2$—1 Stunde,
1 Fall nach 1—2 Stunden,
2 Fälle „ 2—3 „
4 Fälle „ 3—4 „
5 „ „ 4—5 „
5 „ „ 5—6 „
3 „ „ 6—7 „
2 „ „ 16—17 „ untersucht.

Bei 7 Fällen zeigte sich nun ein deutlicher Übergang von Uranin in die Rückenmarksflüssigkeit, das wäre in rund 30%. Und zwar sehen wir bei 4 Fällen eine schwache Fluorescenz, bei 2 eine deutliche und bei 1 eine starke Fluorescenz.

In den ersten 3 Stunden nach Einnahme von Uranin — in diesem Zeitraum wurden 5 Fälle punktiert — waren alle negativ.

Von 4 nach 3—4 Stunden punktierten Fällen war einer schwach positiv, ein zweiter + +.

Von 5 nach 4—5 Stunden punktierten waren alle negativ.

Von 5 nach 5—6 Stunden punktierten waren 2 schwach +.

Von 3 nach 6—7 Stunden punktierten waren sämtliche 3 + (1 schwach +, 2 +). Der schwach + Fall scheidet wegen Blutbeimengung aus.



Von 2 nach 16—17 Stunden punktierten war 1 +. Das Nähere geht aus der Tabelle II hervor.

Tabelle II.

Uraninpositive Gonorrhöefälle.

Untersucht nach Stunden	0—1	1—2	2—3	3—4	4—5	5—6	6—7	16—17	Bemerkungen
Im ganzen .	2	1	2	4	5	5	3	2	
Davon leicht fluorescierend = schwach +	—	—	—	1 (6)	—	2 (7 bzw. 6)	1 Blutbeimengung	1 (6)	Der schwach + Fall mit Blutbeimengung wurde nicht verwertet.
deutlich fluorescierend = + . . .	—	—	—	—	—	—	2 (6)	—	
stark fluorescierend = + . . .	—	—	—	1 (6)	—	—	—	—	

Die in Klammern gesetzten Zahlen bedeuten die Höhe der per os gegebenen Uranindosis in Gramm.

Wir haben also gesehen, daß bei weiblichem Tripper, also bei Kranken, die man wohl bezüglich ihrer Rückenmarksflüssigkeit in der Regel als normal ansehen kann, ein Übergang von per os gegebenem Uranin in Dosen von 6—8 g in die Rückenmarksflüssigkeit stattfinden kann. Weiterhin haben wir gesehen, daß der Übertritt erst nach etwa 3 Stunden bemerkbar ist und seinen Höhepunkt erst nach etwa 5—6 Stunden erreicht hat, während nach 16 Stunden noch eine geringe Fluorescenz vorhanden sein kann.

Einen ähnlichen Befund hat auch Kafka für seine Fälle von Dementia praecox, Epilepsie, Syphilis cerebri und Arteriosklerose erhoben. Er schreibt: (diese) „zeigen nach 2—4 Stunden Farblosigkeit oder Spur Fluorescenz und auch nach 8—9 Stunden nur deutliche Fluorescenz, kaum Gelbfärbung.“ Es ist wohl anzunehmen, daß nach 5—6 Stunden, nach jener Zeit, in der der Befund der Rückenmarksflüssigkeit am häufigsten positiv ausfällt, auch die Konzentration des Farbstoffes im Blut ihren Höhepunkt erreicht hat.

b) Fälle mit Syphilis bzw. Paralyse.

Die 23 Fälle mit 28 Untersuchungen setzen sich ihren Krankheitserscheinungen nach folgendermaßen zusammen:

17 Fälle (20 Untersuchungen) von Syphilis II mit Erscheinungen, 5 Fälle (7 Untersuchungen) von Frühlatenz, 1 Fall von Paralyse auf kongenital-syphilitischer Basis,

3 Fälle von Syphilis II wurden je 2 mal, 2 Fälle von Syphilis latens ebenfalls je 2 mal untersucht.



Liquorveränderungen hatten, abgesehen von der Paralyse, 6, 3 eine positive Phase I und Zellvermehrung, 3 nur eine positive Phase I. Bei allen bis auf einen trat Uranin in die Rückenmarksflüssigkeit über.

2 wurden nach 0—1 Stunde,
3 ,, ,, 1—2 Stunden,
7 ,, ,, 2—3 ,,
7 ,, ,, 3—4 ,,
3 ,, ,, 4—5 ,,
3 ,, ,, 5—6 ,,
3 ,, ,, 6—7 ,, untersucht.

Außer bei dem Fall von Paralyse konnten wir noch bei weiteren 12 Fällen einen Übergang von Uranin in die Rückenmarksflüssigkeit feststellen, das wäre in etwa 45%.

Unterscheiden wir nach dem Krankheitsstadium, so kommen auf 20 Untersuchungen von Syphilis II 9 positive Befunde, auf 7 Untersuchungen von Syphilis latens 3 positive Befunde, auf 1 Paralyse 1 positiver Befund. Bei zusammenfassender Betrachtung sehen wir bei 28 Untersuchungen 7 mal eine leichte Fluorescenz = 25%, 4 mal eine deutliche = 14% und 2 mal eine starke = 7%.

Was den Zeitpunkt des Übertritts betrifft, so wurden in der 1. Stunde nach Einnahme des Mittels 2 punktiert, sie waren beide negativ, von den 3 in der 1. bis 2. Stunde punktierten war 1 schwach +, die übrigen negativ, von den 6 in der 2. bis 3. Stunde punktierten waren 2 schwach +, die übrigen negativ, von den 7 in der 3. bis 4. Stunde punktierten war 1 schwach +, 2 +, die übrigen negativ, von den 3 in der 4. bis 5. Stunde punktiert waren 2 +, 1 + + (Paralyse), von den 3 in der 5. bis 6. Stunde punktierten waren wieder 2 schwach + und von den 3 in der 6. bis 7. Stunde punktierten waren 2 positiv, der 1 schwach +, der andere + +.

Der Beginn des Übertritts ist nach 2 Stunden bei diesen Fällen festzustellen, der Hauptübertritt erfolgt nach 4—5 Stunden, um später an Häufigkeit wieder abzunehmen.

Die 6 Kranken mit Liquorveränderungen, von denen 5 einen Übergang von Uranin in die Rückenmarksflüssigkeit aufwiesen (4 schwach +, 1 + +), wurden 1 nach 1—2 Stunden, 2 nach 2—3 Stunden, 2 nach 6—7 Stunden untersucht, also nicht gerade zu einer Zeit, in der der häufigste Übergang stattfindet. Trotzdem finden wir bei ihnen Uranin in der Rückenmarksflüssigkeit, so daß man dafür vielleicht die Liquorveränderungen mitverantwortlich machen kann. Einzelheiten gehen aus der Tabelle III hervor.

Tabelle III.

Uraninpositive Syphilis- bzw. Paralysefälle.

Untersucht nach Stunden	0—1	1—2	2—3	3—4	4—5	5—6	6—7
Im ganzen	2	3	7	7	3	3	3
Davon leicht fluorescierend = schwach +	—	1 (8)	2 (8)	1 (7)	—	2 (6)	1
deutlich fluorescierend = +	—	—	—	2 (8 bzw. 6)	2 (6)	—	—
stark fluorescierend = ++	—	—	—	—	1 (6) Paralyse	—	1 (8)

Die in Klammern gesetzten Zahlen bedeuten die Höhe der per os Uranindosis in Gramm.



Vergleichen wir nun unsere syphilisfreien Kranken und die Fälle mit Syphilis, die Uranin bekommen haben, so ergibt sich folgendes:

Das Uranin kann bei vollkommen Normalen in die Rückenmarksflüssigkeit übertreten, allerdings erst dann, wenn es in sehr hohen Dosen gegeben wird, mit anderen Worten: Die Gewebe, welche die Rückenmarksflüssigkeit absondern, können sehr viel Uranin zurückhalten, mehr jedenfalls als die Gewebe, die den Humor aqueus ausscheiden, soweit Kaninchenversuche einen Vergleich zulassen.

Die Häufigkeit des Übertritts beträgt bei Fällen von weiblichem Tripper etwa 30%, bei den Syphilisfällen etwa 45%.

Der Zeitpunkt des Übertritts liegt bei den Tripperkranken etwa 3 Stunden nach der Einnahme und hat seinen Höhepunkt nach etwa 5—6 Stunden erreicht, bei den Syphiliskranken beginnt der Übertritt bereits nach 1 Stunde und hat seinen Höhepunkt nach etwa 5—6 Stunden erreicht.

Aus dem einen Fall von Paralyse lassen sich keine besonderen Schlüsse über die Häufigkeit und den Zeitpunkt des Übertritts ziehen. Es scheint aber ein besonders starker Übertritt zu erfolgen. Das stimmt mit den Kafkaschen Befunden überein. Bei den Fällen von Syphilis scheinen jene mit Liquorveränderungen häufiger beteiligt zu sein. Sollte sich dieser Befund regelmäßig bei einer größeren Anzahl von Fällen vorfinden, so könnte man den Übergang von Uranin vielleicht zu einer diagnostischen Methode ausbauen, um eine besondere Durchlässigkeit der Meningen bzw. ihrer Gefäße und des Plexus chorioideus festzustellen. Weitere Versuche wären jedoch mit Testlösungen anzustellen, auch wäre der größeren Genauigkeit wegen der intravenöse Weg als Zuführung zu wählen. Jedenfalls ist so viel *jetzt schon zu sagen, daß auch vollkommen normale Meningen uranindurchlässig sind*. Es käme darauf an, zu sehen, ob sich in der Konzentration ein Unterschied zeigte.

Voraussetzung für diese Versuchsanordnung ist wohl vor allem die Annahme eines *Austausches von Stoffen zwischen Serum und Liquor* durch die Gefäßwand, die Meningen und über den Plexus chorioideus.

Ob nun für diese Durchlässigkeit nur die Gefäße oder nur die Meningen oder nur der Plexus chorioideus oder zwei dieser Wege oder alle drei in Betracht kommen, hat mehr als ein theoretisches Interesse. Geklärt ist diese Frage noch nicht hinreichend. Es stehen sich hier besonders die Meinungen von *Lewandowsky* u. a. der von *Goldmann*, *Kafka* u. a. vertretenen Anschauung gegenüber.

Nach *Lewandowsky* ist es noch nicht erwiesen, daß die Substanzen, die *regelmäßig* (Urotropin, Alkohol) *oder nur unter besonderen Umständen*, wie z. B. Uranin *in die Rückenmarksflüssigkeit*



übergehen, durch den Plexus chorioideus gehen müssen. Folgende Beobachtung Lewandowskys spricht jedenfalls nicht dafür. Er fand bei Tierversuchen (Hunden ?) gelegentlich bei Vergiftung mit hohen Strychnindosen vom Blut aus, das Strychnin im Liquor des Lumbalteiles wieder, nachdem die Dura des Cervicalteiles unterbunden gewesen war. Wenn hier also ein Übergang durch den Plexus chorioideus stattgefunden hätte, so müßte das Strychnin auch trotz Unterbindung des Cervicalteiles in diesem wohl nachweisbar gewesen sein.

Andererseits hat besonders Goldmann aus der Tatsache, daß gewisse vitale Farben sich im Plexus chorioideus anhäufen, die vom Blut aus eingebracht ungiftig sind, vom Liquor aus eingebracht, giftig sind, geschlossen, daß der Plexus die Funktion einer Membran habe und Stoffe zurückhalte und weiterhin, daß die wirksamen Substanzen durch die Membran hindurch müßten. Auch Baumann und Kafka sind geneigt der Rolle des Plexusepithels bei diesem Vorgange eine aktive Tätigkeit zuzuerkennen.

Wenn wir diese in der Literatur niedergelegten Beobachtungen kritisch betrachten, so spricht einerseits die eben erwähnte Beobachtung Lewandowskys nicht gerade für eine aktive Tätigkeit des Plexus chorioideus bei diesem Vorgange (wenigstens nicht in dem angeführten Tierversuch), andererseits die Goldmannschen, Kafkaschen, Baumannschen Tierversuche (Anhäufung von Farbstoffen bei intravenöser Zuführung) für eine aktive Tätigkeit bei diesem Vorgange.

Diese beiden auseinandergehenden Befunde lassen sich unseres Erachtens nach nur so verstehen, daß eine Verbindung zwischen Blut und Liquor auf mehreren Wegen bestehen muß und zwar auf dem Wege des osmotischen Ausgleiches zwischen den Gefäßen, besonders denen der Meningen, den Meningen selbst und ferner daneben noch eine aktive Tätigkeit des Plexus chorioideus.

Und unter gewissen Umständen, die wir noch nicht näher kennen, wird der eine oder der andere Weg der vorherrschende sein. Gerade unsere positiven Uraninversuche am Lebenden bei normalen Meningen — wobei allerdings die Voraussetzung gemacht wird, daß jene Meningen normal sind, die keine Zell- und andere Veränderungen aufweisen, eine Voraussetzung, die auch noch nicht über jede Diskussion erhaben ist — sprechen nicht dagegen, daß der Übergang sowohl durch den Plexus als über die Gefäße und die Meningen beim Menschen wenigstens stattfindet.

Wie nun vom Blutwege aus Stoffe in die Rückenmarksflüssigkeit übertreten können, so können umgekehrt auch von der Rückenmarksflüssigkeit aus Stoffe in den Blutkreislauf übertreten.

Nach den Untersuchungen von Lewandowsky geht die Aufnahme gewisser Substanzen aus der Rückenmarksflüssigkeit ins Blut außer-

ordentlich schnell bzw. sogleich nach der Injektion vor sich und kann dort in kurzer Zeit nachweisbar sein (Eisensalze). Die Narkotica gehen ebenfalls verhältnismäßig schnell aus der Rückenmarksflüssigkeit ins Blut über.

Diese Erfahrungen hat man experimentell gewonnen. Der folgende Fall ist nun auch der klinische Ausdruck dafür, daß intralumbal eingebrachte Substanzen, wie Silbersalvarsan bald in das Blut übertreten. Die Krankengeschichte des Falles ist kurz folgende:

L. Maria. 34 Jahre. Kaufmannsfrau. Früher immer gesund gewesen, seit 9 Jahren Malariaanfälle. Syphilisinfektion wahrscheinlich Januar 1918 a marito.

Sie erhielt wegen Syphilis II (papulöses Exanthem) vom 7. V. 1919 bis 25. VI. 1919 Silbersalvarsan 1,6 (9 Injektionen). 26. VI. 1919 Ausbruch eines Arzneiexanthems, das in eine schwere universelle Dermatitis übergeht, die bis Ende August 1919 abgeheilt ist. Etwa 9 Wochen nach der letzten Injektion (seit dem 29. VIII.) entwickelte sich ein schweres Neurorezidiv, das den N. III, IV und VIII (Vestibularis) allmählich ergreift (Ptosis des linken Augenlids, Doppelbilder, starkes Schwindelgefühl). Sie erhält deswegen Jodkali mit Antipyrin (10 : 5 : 150) innerlich 3 (Eßlöffel täglich). Das Medikament wird bis auf einen geringen Schnupfen vertragen, aber wegen des Schnupfens ausgesetzt.

11. IX. 1919. Versuch einer intralumbalen Behandlung. Es fließt keine Lumbalflüssigkeit ab, nach 8—9 maligem Eingehen, obwohl die Kanüle sich nachweislich im Rückenmarkskanal befindet.

1. Injektion von 3,75 mg S. S. in 5 ccm Wasser intralumbal. 12. IX. 1919 subjektives Wohlbefinden. Weitere Jodkaligaben.

18. IX. 1919. 2. Injektion von 4 mg S. S. in 10 ccm Wasser intralumbal. Auch heute ist kein Liquor zu erhalten, obwohl sich die Kanüle im Rückenmarkskanal befindet. Jodmedikation ausgesetzt.

19. IX. 1919. Patientin gibt nachträglich an, daß sich einige Tage nach der 1. intralumbalen Behandlung ein geringer Ausschlag an der Brust entwickelt habe. Dieser Ausschlag hat 4—5 Stunden nach der 2. intralumbalen Injektion auf das Gesicht übergegriffen.

20. IX. 1919. Der Ausschlag, der mehr ekzemartigen Charakter hat, ist auf der Brust vorhanden, ebenso ist das Gesicht noch deutlich geschwollen und gerötet.

25. IX. 1919. Der Ausschlag besteht noch fort im Gesicht und auf der Brust.
Lubalpunktion. 3. Injektion: 9 mg Neosalvarsan gelöst in 25 ccm Liquor.
Phase I + +, Pándy + +, Zellzahl 43, WaR. + bei 1,0.

27. IX. 1919. Patientin gibt spontan an, daß sie auf die beiden ersten Spritzen schon nach einigen Stunden einen Ausschlag im Gesicht und auf der Brust verspürt hätte, auf die letzte Spritze nicht.

8. X. 1919. Lumbalpunktion. Phase I + +, Pándy + +, Zellzahl 114, WaR. + bei 0,1.

Neosalvarsan 0,045 in 7 ccm Wasser intravenös.

9. X. 1919. Geringer Juckreiz in den Handtellern und im Gesicht. Mit denselben Symptomen hat das erste universelle Exanthem begonnen.

11. X. 1919. Deutliche Rötung mit Stippchenbildung im Gesicht und auf der Brust.

15. X. 1919. Der Ausschlag ist im Rückgang. Vom 15. X. 1919 bis 9 XII. 1919 40% Ol. calomel 0,44 (12 Injektionen). Es wird anstandslos vertragen, die klinischen Erscheinungen gehen zurück bis auf ein geringes Schwindelgefühl. Lumbalbefund am 9. XII. 1919. Phase I +, Pándy +, Zellzahl 20,6, WaR.



Der Fall ist durch zweierlei merkwürdig. 1. Dadurch, daß bei den beiden ersten Punktionen keine Lumbalflüssigkeit zu erhalten gewesen ist, 2. dadurch, daß bei intralumbaler Zuführung von Silbersalvarsan sich bald darauf an der Haut ein Rezidiv des Silbersalvarsanexanthems entwickelt, welches nach intralumbaler Verabreichung von Neosalvarsan nicht auftritt, wohl aber nach geringen Dosen von Neosalvarsan bei intravenöser Zuführung.

Punkt 1 scheidet eigentlich für unsere vorliegenden Betrachtungen aus. Vielleicht ist er so zu erklären, daß anfänglich spezifische Schwartenbildungen, die durch die weitere Behandlung wieder behoben worden sind, den Liquorabfluß behindert haben, oder daß auch zu wenig Liquor vorhanden gewesen ist, bzw. zu wenig produziert worden ist (vgl. auch Zieler, Würzburger Ärzteabend vom 4. XI. 1919, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 4, S. 115, Fall 4d). Gegen die Beweiskraft des 2. Punktes könnten folgende Einwände erhoben werden: Die Kanüle habe sich nicht im Rückenmarkskanal befunden und das Exanthem sei auf die gleichzeitige Jodmedikation zurückzuführen gewesen.

Gegen den Einwand, die Kanüle habe sich nicht in dem Rückenmarkskanal befunden, spricht folgendes: Die Nadel befand sich in entsprechender Tiefe, ohne auf knöchernen Widerstand gestoßen zu sein. Weiterhin gab es beim Durchstoßen der Dura einen ganz eigentümlichen Knack, an dem der Geübte sofort erkennt, daß er sich im Rückenmarkskanal befindet. Außerdem floß zuerst versuchsweise eingelassenes destilliertes Wasser ab. Wäre die darauf sich anschließende Injektion von Silbersalvarsan nicht in den Rückenmarkskanal, sondern in das umgebende Gewebe gegangen, so hätte die Patientin zweifellos starke Schmerzen verspürt. Nach der Lage der Nadel war eine Injektion in den epiduralen Raum ausgeschlossen, diese hätte ja gegebenenfalls keine Schmerzen verursacht.

Daß das Exanthem kein Jodexanthem gewesen ist, geht daraus hervor, daß das Exanthem nach der zweiten Silbersalvarsananwendung rückfällig wurde, obwohl das Jodkali bereits ausgesetzt worden war.

Unserer Ansicht nach handelt es sich bei diesem Fall um ein Silbersalvarsanexanthem, welches nach intralumbaler Zuführung von Silbersalvarsan aufgetreten ist, bei einer Kranken, die vor kurzer Zeit eine schwere universelle Silbersalvarsandermatitis durchgemacht hatte. Dieses Exanthem rezidivierte in ähnlicher Weise auch nach intravenöser Zuführung von 0,045 Neosalvarsan, nicht nach intralumbaler Zuführung von 9 mg Neosalvarsan.

Das Rezidivieren eines Arzneiexanthems auf eine andere Salvarsanverbindung ist nichts besonders Auffälliges und aus der Literatur der Salvarsanexantheme zur Genüge bekannt.



Praktisch ist dieser Fall aus dem Grunde noch wichtig, weil er uns einige Anhaltspunkte für die Dauer des Verweilens des Silbersalvarsans in der Rückenmarksflüssigkeit gibt. Diese Frage ist von grundsätzlicher Bedeutung für die intralumbale Behandlung überhaupt und nicht weniger wichtig als jene: Wieweit wird die intralumbal zugeführte Substanz, bzw. das Salvarsan vom Orte seiner Einbringung fortgeführt?

Die beiden Fragen bilden den Kernpunkt der intralumbalen Behandlung, darauf hat auch schon Lewandowsky hingewiesen. Was die letzte Frage anlangt, wieweit das intralumbal zugeführte Salvarsan vom Orte seiner Einbringung fortgeführt wird, so ist wohl anzunehmen, daß bei der sicher feststehenden geringen Bewegung der Rückenmarksflüssigkeit eingeführtes Salvarsan zum größten Teil nur auf die benachbarten Gewebe wirken wird. Dafür sprechen klinische Beobachtungen von anderen und uns [Schädigungen in Gestalt von hämorrhagischer Myelitis bei Überdosierung, weiter Schädigungen, wie sie Spielmeyer bei Stovainanästhesie infolge relativer Überdosierung in Form von charakteristischen Zellerkrankungen beschrieben hat].

Man ist deshalb bei der intralumbalen Salvarsanbehandlung nach dem Vorgang von Gennerich mit Recht dazu übergegangen, das Salvarsan in größeren Liquormengen zu lösen, um es so auch bei Hirnsyphilis und Paralyse in die Nähe jener Stellen bringen zu können, die man beeinflussen will.

Nicht so leicht lassen sich in der Praxis jene Schwierigkeiten umgehen, die in der Dauer des Verweilens des in die Rückenmarksflüssigkeit eingeführten Salvarsan gelegen sind. Ehe wir nicht wissen, wie lange intralumbal zugeführtes Salvarsan in der Rückenmarksflüssigkeit kreist, hängt eigentlich die intralumbale Salvarsanbehandlung in der Luft. Eine zu schnelle Ausscheidung etwa dadurch beheben zu wollen, daß man häufiger injiziert, scheitert an der Verträglichkeit der intralumbalen Injektionen.

Eine kurze Verweildauer reicht jedenfalls zur Abtötung der Spirochäten, wenn man eine derartige Wirkungsweise des Salvarsans annimmt, nicht aus.

Jedenfalls sind über diese Verweildauer noch systematische und ausgedehnte Versuche notwendig.

Will man aber trotzdem intralumbal behandeln, so nehme man große Liquormengen und behandle noch gleichzeitig intravenös. Eine alleinige intralumbale Behandlung halten wir nicht nur auf Grund von theoretischen Erwägungen, sondern auch auf Grund unserer praktischen Erfahrungen nicht für angebracht.

Der experimentellen Lösung der Dauer des Verweilens von intralumbal zugeführten Substanzen könnte man dadurch wohl näher-



kommen, wenn man Uranin intralumbal zuführte und dann beobachten würde, nach welcher Zeit eine Fluorescenz des Blutes bzw. des Urins auftreten würde.

Zusammenfassung.

1. Farbstoffe, wie sie im Argoflavin und Indigocarmin enthalten sind, treten bei intravenöser Zuführung in den bei der Therapie bzw. Diagnostik gebräuchlichen Dosen in die Rückenmarksflüssigkeit nicht über.

2. Uranin per os in hohen Dosen gegeben, tritt sowohl bei syphilisfreien Fällen (in 30%) als auch bei Syphiliskranken mit und ohne Liquorveränderungen in die Rückenmarksflüssigkeit über (in 45%). Bei allen Fällen mit Liquorveränderungen scheint der Übertritt häufiger zu erfolgen (in 5 von 6 unseren Fällen), bei Paralyse ist er (besonders nach Kafkaschen Versuchen) die Regel.

3. Der Zeitpunkt des Übertretens ist verschieden, bei Syphilis erfolgt er früher (bereits nach 1 Stunde) als bei Kranken ohne Syphilis (nach 3 Stunden).

4. Die Dauer der Uraninverfärbung des Liquors kann sich auf eine Zeit bis zu 17 Stunden erstrecken.

5. Dafür, daß in die Rückenmarksflüssigkeit eingeführte Stoffe nach kürzerer Zeit in das Blut übergehen können, ist das Rezidivieren eines Silbersalvarsanexanthems nach intralumbaler Zuführung von Silbersalvarsan ein klinischer Beweis.

6. Die alleinige intralumbale Salvarsanbehandlung bei Erkrankung des Zentralnervensystems hat, solange wir nicht die Dauer des Verweilens des eingeführten Mittels in der Rückenmarksflüssigkeit kennen, nur eine untergeordnete Bedeutung, man behandele immer gleichzeitig intralumbal und intravenös.

7. Ob sich der Übertritt von intravenös zugeführtem Uranin zur Feststellung einer besonderen Durchlässigkeit der Meningen diagnostisch verwerten läßt, müssen weitere Versuche lehren, ebenso wie sich Versuche mit intralumbal zugeführtem Uranin zur Feststellung der Dauer des Verweilens des Uranins in der Lumbalflüssigkeit eignen würden.

Literatur.

Bohland, Intravenöse Anwendung des Trypaflavins bei Infektionskrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 29, S. 797. — Bouffard, Injection des couleurs de Benzidin aux animaux normaux: étude expérimentale et histologique. Ann. de l'inst. Pasteur. 20, 539. 1906. — Baumann, Das Verhalten des Liquor cerebrospinalis bei experimenteller Anämie und vitaler Färbung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 1, S. 10. — Castaigne, La perméabilité méningée dans



l'urémie nerveuse. Compt. rend. de la soc. de biol. 52, 907. 1900. Zit. nach Redlich, Plötzl und Hess. — Ehrlich, Über provozierte Fluorescenzerscheinungen am Auge. Nach einem Vortrag, gehalten in der Versammlung der Charitéärzte am 10. III. 1881. Dtsch. med. Wochenschr. 1882, Nr. 2, 3, 4, S. 21, 35, 54. — Gärtner, Was lehrt die serologische Sonderstellung des Liquor cerebrospinalis und des Kammerwassers bei Typhus, Fleckfieber und Syphilis für die Behandlung der Syphilis. Dermatol. Zeitschr. 28, 147. 1919. — Goldmann, Die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der „vitalen Färbung". Teil I. Beitr. z. klin. Chir. 64, 172. 1909. — Kafka, Untersuchungen zur Frage der Entstehung, Zirkulation und Funktion der Cerebrospinalflüssigkeit. Nach einem auf der Jahresversammlung des Deutschen Vereins f. Psychiatrie zu Kiel 1912 gehaltenen Vortrag. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 13, 192. 1912. — Derselbe, Untersuchungen zur Frage der Entstehung, Zirkulation und Funktion der Cerebrospinalflüssigkeit. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 15, 482. 1913. — Lérie, Des caractères du liquide céphale-rachidien dans les méningites usw. Arch. méd. des enfants. 1902, S. 449. Zit. nach Redlich, Plötzl und Hess. — Magelhães, Etude au point de vue thérapeutique dans la perméabilité méningée dans la trypanosomiase humaine. Cong. interne de Méd. Lisbonne 1906. 3, 304. Zit. nach Redlich, Plötzl und Hess. — Lewandowsky, Über einige Grundlagen einer direkten Pharmakotherapie des Nervensystems. Zeitsch. f. d. ges. Neur. u. Psych. 33, 60. 1916. — Nast, Experimentelle Liquoruntersuchungen auf der Basis der Vitalfärbung. Nach einer kurzen Demonstration am 17. III. 1917 beim wissenschaftlichen Abend des Allg. Krankenhauses St. Georg, Hamburg. Dermatol. Wochenschr. 69, 587. 1919. — Recinelli, Über die Durchgängigkeit der Placenta für Methylenblau. Med.-chir. Akademie zu Ferrara. Sitz. vom 7. VIII. 1901. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 13, S. 555. — Redlich, Plötzl und Hess, Untersuchungen über das Verhalten des Liquor cerebrospinalis bei der Epilepsie. I. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 2. 715. 1910. — Rotky, Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Meningen für chemische Stoffe. Zeitschr. f. klin. Med. 75, 494. 1912. — Schläpfer, Über den Bau und die Funktion der Epithelzellen des Plexus chorioideus. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1905. Suppl. 9. Festschrift f. Arnold. — Schönfeld, Die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit, ihre Methoden und ihre Ergebnisse mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis. Habilitationschrift, Würzburg 1917 Dieses Archiv. 127. 1919. Derselbe: Sind die verschiedenen Arten der intravenösen Behandlung des Trippers beim Weibe (mit Silber- oder Farbstoffpräparaten oder deren Kombination) ein Fortschritt, gemessen an den neuzeitlichen Provokationsverfahren zur Feststellung der Heilung? Dermatol. Zeitschr. 32. 1921. — Sicard, Les injections sous-arachnoidiennes et le liquide céphalo-rachidien dans les maladies mentales. Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris. Juni 1901. — Sicard und Mercier, Passage du bleu de Méthylène à travers le placenta. Bull. de la Société de Biol. Sitz. vom 15. I. 1898 S. 63. Ref. Jahresbericht f. Geburtshilfe u. Gynäkologie. 12, 573 bzw. 580. 1899. — W. Spielmeyer, Veränderungen des Nervensystems nach Stovainanästhesie. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 31, S. 1629. — van de Velde, Untersuchungen über die Elimination von Methylenblau in normalen und pathologischen Schwangerschaften. Internationaler Gynäkologenkongreß in Amsterdam. Sitz. vom 12. VIII. 1899. Ref. Centralbl. f. Gynäkologie 1899. Jahrg. 23. S. 1139. — Wessely, Der Flüssigkeits- und Stoffwechsel des Auges mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zu allgemein-physiologischen und biologischen Fragen. Ergebnisse der Physiologie von L. Asher u. K. Spiro. 1905. IV. Jahrg. S. 565.



Zur Chemie der Zellfärbung und über Farbstoffnucleinsäuren.

Von
Josef Schumacher (Berlin).

A. Theoretischer Teil.

Seit längerer Zeit sind die Anschauungen über die Natur des Färbeprozesses der Zelle geteilt. Es stehen sich hauptsächlich zwei Theorien gegenüber, die chemische Theorie, die wohl heutzutage die meisten Anhänger haben dürfte, und die physikalische Theorie. In neuerer Zeit scheine nach Michaelis[1]) die Kolloidchemie einige Aufklärung in diese komplizierten Verhältnisse bringen zu wollen, die den Färbeprozeß als die Reaktion zweier Kolloide oder mindestens als die Reaktion eines Kolloids mit einem Nicht- oder Halbkolloid ansieht. Wer sich eingehender für die Theorien des Färbeprozesses interessiert, dem empfehle ich das Studium der ausgezeichneten Darstellung der Theorie des Färbeprozesses von Michaelis.

Während die Anhänger der chemischen Theorie des Färbeprozeses in der Färbung das Resultat einer stattgefundenen chemischen Reaktion zwischen Farbstoff und Zellinhalt sehen, erblicken die Anhänger der physikalischen Theorie in dem Färbeprozeß mehr einen physikalischen Vorgang, nach Art der Adsorption und reihen die dabei befindlichen Kräfte unter die Oberflächenanziehung (Michaelis).

Durch die folgenden Versuche möchte ich erneut die chemische Natur des Färbeprozesses beweisen. Einen Unterschied zu machen zwischen eigentlichen Farbstoffen und chemischen Körpern, die nicht Farbstoffe sind, wie die Schwermetallsalze und das Salvarsan beispielsweise, welch letzteres eigentlich ebenfalls ein echter Farbstoff ist[2]), ist

[1]) Michaelis, Die Theorie des Färbeprozesses. Dtsch. Klinik. **11**.

[2]) Schumacher, Das Salvarsan, ein echter Farbstoff. Dermatol. Wochenschr. **59**. 1914.

nicht angängig. Dieser Ansicht sind auch die meisten Autoren, und besteht sie zu Recht, seitdem nachgewiesen wurde, daß nicht nur die Farbstoffe eine chemische Affinität zum Zellkern besitzen, sondern auch die Schwermetallionen und andere chemische Körper. Ich erinnere nur an das Salvarsan und das p-Aminophenol. Hier wie dort findet man dieselben Verhältnisse, eine große Affinität des Zellkerns zu diesen Substanzen, eine geringere des Protoplasmas. Es ergeben sich aber noch mehr Analogien. Wie bei der Farbstoffärbung der Zelle dieser durch Behandeln mit Salzsäure oder Salzsäurealkohol der Farbstoff wieder entzogen werden kann, kann dort das von den Zellkernen gebundene Schwermetallion, z. B. das Silber ebenfalls durch Salzsäure oder Salzsäurealkohol wieder entfernt werden, wie ich seinerzeit nachweisen konnte[1]).

Um über die Natur des Färbeprozesses mich zu unterrichten, stellte ich folgende Überlegung an. Ist der Färbeprozeß, beispielsweise mit Pyronin (Kahlbaum) ein chemischer Vorgang, so muß in der Zelle eine Substanz vorhanden sein, die das Pyronin chemisch bindet. Ist das der Fall, dann muß ich in vitro dasselbe nachmachen können, wenn es mir gelingt, jene Zellsubstanz chemisch ausfindig zu machen, die den Farbstoff bindet. Wir werden gleich nachweisen können, daß jene Substanz, die das Pyronin und die übrigen basischen Farbstoffe an den Zellkern chemisch bindet, vorwiegend die Nucleinsäure ist. Hat aber das Pyronin bereits in vitro mit jener Substanz chemisch reagiert, ist die Pyroninnucleinsäure bereits in vitro entstanden, dann kann das Pyronin nicht ein zweites Mal mehr mit der Nucleinsäure eines Zellkerns reagieren. Tritt also mit der stark rotgefärbten Pyroninnucleinsäure noch eine Färbung des Zellkerns ein, dann ist der Färbeprozeß ein physikalischer Vorgang, da dann die gefärbte Pyroninnucleinsäure von dem Zellkern adsorbiert worden sein muß. Bleibt aber eine Zellkernfärbung aus, dann ist der Färbeprozeß sicher ein chemischer Vorgang aus obigem Grund. Das letztere ist der Fall, wie wir weiter unten sehen werden.

B. Experimenteller Teil.

Verreibt man 3 g Hefenucleinsäure (Merck) mit 50 ccm 1 proz. wässeriger Pyroninlösung (Kahlbaum) in der Reibschale und läßt 10 Minuten lang stehen und zentrifugiert alsdann scharf, so erhält man eine rote, überstehende Flüssigkeit, die eine wässerige Lösung von Pyroninnucleinsäure darstellt, und einen stark tiefpyroninrot gefärbten Bodensatz, die Pyroninnucleinsäure. Hat eine chemische Reaktion des Pyronins mit der Nucleinsäure nicht stattgefunden, dann muß die überstehende Flüssigkeit reines Pyronin ent-

[1]) Dermatol. Wochenschr. 65, 782. 1917.

12*



halten, das die Zellkerne eines Leukocytenausstriches beispielsweise färben muß. Das ist aber nicht der Fall, wovon man sich ohne weiteres überzeugen kann. Läßt man nämlich die überstehende Flüssigkeit nur einige Sekunden auf einen Leukocytenausstrich[1]) einwirken und spült ab, so erscheint der Eiterausstrich kaum wahrnehmbar schwach hellrosa tingiert, mikroskopisch ohne Kernbild im Gegensatz zu hochrot gefärbten Ausstrichen mit hochroten Kernen, die mit einer viel schwächeren als 1 proz. Pyroninlösung ebensolange behandelt wurden[2]). Läßt man obige Lösung länger (mehrere Minuten) auf einen Eiterausstrich einwirken, so färbt er sich rosa und bleibt mikroskopisch ebenfalls ohne Kernbild. Die Zellen haben sich dabei in toto ganz schwach rosa gefärbt und sehen aus, als ob sie mit der schwachen Lösung irgendeines roten sauren Farbstoffes behandelt worden wären.

Hieraus folgt, da das mit Nucleinsäure behandelte Pyronin Zellkerne nicht mehr zu färben vermag, daß das Pyronin bereits in vitro mit der Nucleinsäure eine chemische Verbindung eingegangen haben muß und eine Pyroninnucleinsäure chemisch existieren muß.

1. Die Darstellung der Pyroninnucleinsäure[3])

a) als freie Säure.

Man emulgiert in der Reibschale 3 g Hefenucleinsäure (Merck) mit 50 ccm 1 proz. wässeriger Pyroninlösung, wobei sich die Nucleinsäure während des Verreibens nach und nach stark dunkelrot färbt und klebrig, fadenziehend wird. Die überstehende Flüssigkeit besitzt alsdann einen weißlich rosa Ton. Nach ordentlichem Verreiben (2—3 Minuten lang) läßt man 10 Minuten lang stehen. Darauf dekantiert man und löst die restierende am Boden sitzende und rot gefärbte Nucleinsäure in 4 ccm 10 proz. wässeriger Sodalösung, was ebenfalls einige Zeit in Anspruch nimmt. Man muß dabei ordentlich die Sodalösung vermittels des Pistills mit der Nucleinsäure verreiben, wobei sich die Sodalösung stark dunkelrot färbt. Wenn alle Nucleinsäure gelöst ist, gießt man diese zu dem vorher Dekantierten und schüttelt einen Augenblick um, wodurch eine klare, dunkelrote Flüssigkeit entsteht, eine wässerige Lösung von pyroninnucleinsaurem Natrium. Diese Lösung gießt man alsdann unter Umrühren in 400 ccm einer 3 proz. Salzsäure[4]), wo-

[1]) Ich habe stets frischen Gonorrhöeeiter verwendet.

[2]) Man kann sich die Lösung auch ruhig über die Hände gießen, ohne daß diese nennenswert gefärbt werden, im Gegensatz zu Pyroninlösungen.

[3]) Der Einfachheit halber sind alle folgenden Prozesse an der Pyroninnucleinsäure dargestellt. Nach derselben Methode lassen sich auch andere Farbstoffnucleinsäuren darstellen, u. a. die Methylenblau- und Phosphinnucleinsäure.

[4]) Hergestellt aus 12 ccm konz. HCl 25% (Kahlbaum) und 388 ccm dest. Wassers.

durch sofort die Pyroninnucleinsäure in tiefrot gefärbten, groben Flocken ausfällt. Die überstehende Flüssigkeit ist noch leicht rosa gefärbt infolge einer sekundären teilweisen Abspaltung von freiem Pyronin aus der Pyroninnucleinsäure durch die verwendete Salzsäure, wie unten noch bewiesen wird. Die ausgefällte Pyroninnucleinsäure läßt sich durch Dekantieren leicht von der überstehenden Flüssigkeit trennen und durch schwache HCl (HCl 1,0, Aqu. ad 100) leicht Kochsalz freiwaschen. Die restliche HCl entfernt man alsdann durch gründliches Waschen mit Alkohol und bringt das Ganze zur Trockne. Nach dem Trocknen im Mörser zerrieben, stellt die Pyroninnucleinsäure ein dunkelrotes Pulver dar, das wie gewöhnliches, pulverisiertes Pyronin aussieht. Durch wiederholte Auflösung in Soda und abermalige HCl-Fällung läßt sich die Substanz noch weiter reinigen.

Oder man wäscht die gefällte Pyroninnucleinsäure mit kaltem, destilliertem Wasser aus und bringt dann ebenfalls zur Trockne. In diesem Falle entsteht aber ein kleiner Verlust an Substanz, indem ein Teil der Pyroninnucleinsäure sich im Waschwasser löst.

b) Darstellung der Pyroninnucleinsäure als Cu-Salz.

Man kann die Pyroninnucleinsäure auch als Kupfersalz darstellen, wenn man ihre wässerige Lösung, die man beispielsweise als überstehende Flüssigkeit in dem obigen Versuch beim Zentrifugieren eines Gemisches von Pyroninlösung und Nucleinsäure erhält, mit 5% wässeriger $CuSO_4$-Lösung versetzt. Alsdann fällt das Cu-Salz der Pyroninnucleinsäure als hellviolettrosa gefärbtes Pulver aus, das durch kaltes Wasser Cu-frei zu waschen ist.

2. Die Eigenschaften der Pyroninnucleinsäure.

Behandelt man etwas gepulverte Pyroninnucleinsäure mit Wasser bei gewöhnlicher Temperatur längere Zeit, so erkennt man an der roten Farbe, die das Wasser annimmt, daß sich ein Teil der Substanz gelöst hat, die Pyroninnucleinsäure also schwach wasserlöslich ist. Besser noch erkennt man dies, wenn man etwas Pyroninnucleinsäure mit destilliertem Wasser zusammenbringt und zum Kochen erhitzt. Es löst sich alsdann unter Dunkelrotwerden der Flüssigkeit ein ganz erheblicher Teil der Substanz, um sich beim Erkalten von neuem als feines, rot gefärbtes Pulver wieder auszuscheiden.

Pyroninnucleinsäure ist in kaltem Wasser wenig, in heißem leicht löslich.

Die färberischen Eigenschaften der wässerigen Pyroninnucleinsäurelösung haben wir oben schon kennengelernt, indem wir sahen, daß die nach dem Zentrifugieren überstehende Flüssigkeit eines Gemisches von Pyroninlösung und Nucleinsäure Zellkerne nicht mehr zu

färben vermochte. Eine wässerige Lösung der gereinigten, gepulverten und wieder aufgelösten Säure verhält sich ebenso.

Die Wasserlöslichkeit der Pyroninnucleinsäure erkannten wir schon bei der Darstellung. Wäscht man nämlich die eben durch 3 proz. HCl ausgefällte Säure ordentlich mit destilliertem Wasser, indem man die auf dem Filter befindliche Säure mit einem kräftigen Wasserstrahl aus einer Spritzflasche durchspritzt, so erhält man ein weißlichrosa gefärbtes, opalescierendes Filtrat, das eine wässerige Lösung von Pyroninnucleinsäure darstellt. Die Gegenwart der Pyroninkomponente erkennt man schon an der Farbe. Setzt man zu diesem Filtrat aber Salpetersäure oder 5 proz. Kupfersulfatlösung, so erhält man je nach der Temperatur des Waschwassers eine geringere oder stärkere Trübung von Nucleinsäure bei Anwendung von Salpetersäure oder einen Niederschlag von pyroninnucleinsaurem Kupfer bei Fällung mit Kupfersulfat. Am deutlichsten sind diese Niederschläge, wenn man mit heißem Wasser gewaschen hatte. Daß hier nicht Nucleinsäure und Pyronin nebeneinander vorliegen, sondern die wässerige Lösung der Pyroninnucleinsäure, erkennt man daran, daß das Filtrat, natürlich vor Zusatz der Säure, auch bei längerer Einwirkung die Zellkerne in einem Eiterausstrich nicht färbt, im Gegensatz zu dem Filtrat der Salzsäurewaschung, wie wir gleich sehen werden.

Das Verhalten der Pyroninnucleinsäure zu Säuren.

Säuren spalten die Pyronin- und die übrigen Farbstoffnucleinsäuren bereits in der Kälte in freien Farbstoff und Nucleinsäure. Dies kann man bereits bei der Darstellung der Pyroninnucleinsäure beobachten, wenn man die eben mit 3 proz. HCl frisch gefällte und auf dem Filter befindliche Pyroninnucleinsäure auswäscht, indem man sie ordentlich vermittels einer mit 1 proz. Salzsäure gefüllten Spritzflasche durchspritzt. Während man bei der gleichen Behandlung mit destilliertem Wasser oben ein weißlichrosa, opalescierendes Filtrat erhielt, das Zellkerne nicht mehr färbte und mit Salpetersäure und Kupfersulfat Niederschläge fallen ließ, erhält man hierbei ein völlig klares, pyroninrot gefärbtes Filtrat, das die bekannte gelbrote Fluorescenz der Pyroninlösungen deutlich zeigt, Zellkerne eines Eiterausstriches wieder färbt und mit Salpetersäure und Kupfersulfat keine Niederschläge mehr gibt. Zur Darstellung der Zellkernfärbung muß man selbstverständlich der dünnen Konzentration wegen das pyroninhaltige Filtrat längere Zeit ($^1/_4$—$^1/_2$ Stunde lang) einwirken lassen. Versetzt man Pyroninnucleinsäure mit stärkeren Salzsäurekonzentrationen, so kann man die Zellkernfärbung dieser Lösungen sofort erkennen.

Die Abspaltung von Pyronin durch HCl aus der Pyroninnucleinsäure kann man aber auch auf folgende Art demonstrieren. Man löst



zu diesem Zwecke etwas Hefenucleinsäure in Sodalösung und fällt mit Salpetersäure. Die ausgefällte, fein verteilte Nucleinsäure fängt man auf einem Filter auf und verreibt davon etwas mit einer Platinöse auf einem Objektträger. Alsdann läßt man lufttrocken werden. Stellt man alsdann das so hergestellte Präparat kurze Zeit in 1 proz. wässerige Pyroninlösung und spült mit Wasser ab, so erhält man einen pyroninrot gefärbten Ausstrich. Stellt man diesen darauf unter Hin- und Herschwenken kurze Zeit in 3 proz. Salzsäure, so entfärbt er sich fast momentan. Außerdem beobachten wir ja sehr schön die Abspaltung des Pyronins aus der Pyroninnucleinsäure durch Salzsäure an der Zelle direkt.

Das Verhalten der Pyroninnucleinsäure zu Alkalien.

Die Pyroninnucleinsäure, sowie die übrigen Farbstoffnucleinsäuren sind spielend alkalilöslich. Versetzt man etwas in Wasser aufgeschwemmte Pyroninnucleinsäure mit einigen Tropfen Natronlauge oder wie bei der Darstellung beschrieben mit 10 proz. Sodalösung, so geht sie fast augenblicklich unter Tiefrotwerden der Flüssigkeit in Lösung unter Bildung ihres Natriumsalzes.

Zum Studium der färberischen Eigenschaften des pyroninnucleinsauren Natriums nimmt man am besten die Lösung, die man, wie oben bei der Darstellung beschrieben, erhält, wenn man die mit Pyroninlösung verriebene Nucleinsäure (3 g Nucleinsäure mit 50 ccm 1 proz. Pyroninlösung) in 4 ccm 10 proz. Sodalösung aufgelöst hat.

Behandelt man mit dieser Lösung einen Eiterausstrich einige Sekunden lang und spült mit Wasser ab, so hat er makroskopisch eine ganz schwach hellrosa Farbe angenommen. Mikroskopisch erkennt man die Zellen ganz schwach hellrosa gefärbt ohne Kernbild. Läßt man die Lösung längere Zeit einwirken, so färbt sich der Ausstrich makroskopisch rot, mikroskopisch aber fehlt nach wie vor das Kernbild. Man glaubt den Eiterausstrich mit einem sauren Farbstoff behandelt zu haben.

In Alkohol ist die Pyroninnucleinsäure fast unlöslich, gänzlich unlöslich in Äther. Die Gentianaviolettnucleinsäure löst sich von allen untersuchten Farbstoffnucleinsäuren am leichtesten in Alkohol.

Man könnte den Einwand machen, daß die mit Salzsäure ausgefällte Pyroninnucleinsäure gar keine chemische Verbindung sei, sondern daß das Pyronin bei der Ausfällung der Nucleinsäure mechanisch mitgerissen würde. Für die Nichtigkeit dieser Behauptung gibt es zwei Beweise. Erstens müßte dann die Flüssigkeit, die man erhält durch Auflösen der gefällten, das Pyronin mechanisch mitgerissen enthaltenden Nucleinsäure in 10 proz. Sodalösung, Zellkerne färben, da ja freies, chemisch ungebundenes Pyronin zugegen wäre. Das ist



aber nicht der Fall, die Lösung färbt Zellkerne nicht mehr, wie wir oben sahen. Zweitens müßte der niedergerissene Farbstoff mit Wasser auswaschbar sein und die Lösung Zellen färben. Wir sahen aber oben gerade, daß das Waschwasser Zellkerne nicht mehr färbte, also kein ungebundenes Pyronin enthalten kann.

Noch ein anderer Einwand wäre denkbar. Als wir Eiterausstriche mit der wässerigen Lösung von Pyroninnucleinsäure oder pyroninnucleinsaurem Natrium behandelten, sahen wir, daß eine Färbung der Zellkerne nicht mehr auftrat aus obigen Gründen. Man könnte hier einwenden, daß die Zellkernfärbung deshalb nicht mehr eintritt, da gar keine Zellkerne mehr vorhanden seien, da sie wahrscheinlich durch die Sodalösung, die wir bei der Herstellung des pyroninnucleinsauren Natriums benützten, in Lösung gebracht seien. Dieser Einwand ist leicht zu widerlegen. Denn behandelt man einen Eiterausstrich vorher mit einer Lösung von pyroninnucleinsaurem Natrium, und stellt dann mit dem so behandelten Ausstrich das Albargin-Pyrogallol-Kernbild dar, unter Verwendung von ammoniakalischer Albarginlösung[1]), so entsteht prompt noch das bekannte braune Kernbild, als Beweis, daß die Zellkerne, speziell die Nucleinsäure, noch intakt vorhanden sind. Auch mit Methylgrün läßt sich ein so vorbehandelter Ausstrich noch färben.

Auf dieselbe Art und Weise, wie man die Pyroninnucleinsäure darstellt, gelangt man auch zur Darstellung der bereits früher erwähnten[2]) Salvarsan- und Neosalvarsannucleinsäure; Behandeln dieser Substanzen mit Nucleinsäure, Lösen in 10 proz. Sodalösung und Fällen der Neosalvarsannucleinsäure durch Eingießen der Lösung in 3 proz. Salzsäure. Alsdann Auswaschen und Trocknen der Substanz im CO_2-haltigen Exsiccator. Auch hier macht man dieselbe Beobachtung wie beim Waschen der Pyroninnucleinsäure, indem beim Waschen der ausgefällten Säure mit Wasser ein Teil der Neosalvarsan- oder Salvarsannucleinsäure in Lösung geht, während beim NaCl-Freiwaschen mit 1 proz. Salzsäure ein Teil des gebundenen Salvarsans oder Neosalvarsans abgespalten wird.

In dem oben erwähnten Beispiel der Pyroninnucleinsäure haben wir einen Beweis der Ehrlichschen Seitenkettentheorie vor uns. Betrachten wir das Pyronin als Toxin, so ist die Nucleinsäure das natürliche Antitoxin des Pyronins. Die Toxin-Antitoxinverbindung, die Pyroninnucleinsäure oder deren Natriumsalz ist aber für die Zelle ungiftig geworden, da das Toxin in dieser Verbindung sich nicht mehr mit neuer Nucleinsäure neuer Zellkerne chemisch verbinden kann, wodurch diese Zellen eben vor der chemischen Reaktion mit Pyronin, im Falle von Giften oder Desinfektionsmitteln vor der

[1]) Dermatol. Wochenschr. 67, 543 ff. 1918.
[2]) Ebenda. 65, 850. 1917.



Abtötung bewahrt bleiben. Wir werden bei der Erklärung der Desinfektionsprozesse noch sehen und konnten diese Tatsache auch bereits an unseren früher geschilderten Kernbildern[1]) wahrnehmen, daß alle Körper, die praktisch Desinfektionsmittel sind, eine chemische Verbindung mit der Nucleinsäure des Zellkerns eingehen. Ich erinnere nur an die Silber-, Quecksilber- und Salvarsankernbilder. Es unterliegt chemisch nicht dem geringsten Zweifel, daß auch alle giftigen Bakterientoxine, die chemisch ja Basen sind, an die Nucleinsäure der Kerne chemisch gebunden werden. Daß dabei verschiedene Toxine eine verschieden große Affinität zu verschiedenen Nucleinsäuren und damit zu verschiedenen Organen besitzen (Diphtherie und Tetanustoxin), ist chemisch nicht zu verwundern. Wir dürfen nur nicht glauben, daß z. B. das Tetanustoxin einzig und allein nur an der Gehirnzelle gebunden wird, ebensowenig wie das eine starke Affinität zum Nervensystem besitzende Methylenblau[2]) lediglich eine Affinität nur zum Nervensystem besitzt.

Nachtrag während der Korrektur.

Mit der Prüfung des Verhaltens verschiedener Nucleinsäuren zu Giften und zu Bakterientoxinen bin ich zurzeit beschäftigt. Die hier publizierten Tatsachen stammen bereits aus dem Jahre 1916, konnten aber infolge des Krieges und Krankheit erst jetzt veröffentlicht werden. Inzwischen bin ich zu eleganteren Darstellungsmethoden der Farbstoffnucleinsäuren gelangt, die demnächst publiziert werden. Um nur eines noch zu erwähnen, färbt auch die Mischung von hefenucleinsaurem Natrium + Pyronin Zellkerne nicht mehr, wodurch weiter der Einwand, daß oben der Farbstoff bei der Fällung mit niedergerissen wird, hinfällig wird. Aus dieser Mischung läßt sich nach bekannten Methoden der Nucleinsäuredarstellung die freie Farbstoffnucleinsäure leicht isolieren.

Diese ist chemisch ein Salz additionellkomplexer Natur wie auch die echten Toxin-Antitoxinverbindungen, worauf hier hingewiesen sei und unterscheidet sich dadurch wesentlich von dem echten Farbsalz der Nukleinsäure. Dieses entsteht beim Vermischen von 5 ccm 1% hefenukleins. Na + 20 ccm 1% Pyronin, das additionelle pyroninnukleins. Na dagegen im umgekehrten Verhältnis, 20 ccm 1% nukleins. Na + 5 ccm 1% Pyronin. Auf die chemischen und biologischen Unterschiede wird zurückgekommen. Die additionellen Verbindungen sind ungiftig und Kultursubstrate.

[1]) Dermatol. Wochenschr. 65, 775—850. 1917.
[2]) Von Ehrlich selbst nachgewiesen.



Zur Kenntnis der sogenannten Ohr- und Halsanhänge (branchiogene Knorpelnaevi).

Von

Dr. **Hermann Werner Siemens.**

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Breslau [Vorstand: Geheimrat Jadassohn].)

Mit 8 Textabbildungen.

Es ist seit langem bekannt, daß in der Umgebung des Ohres, auf der Wange und an den vorderen und seitlichen Teilen des Halses Tumoren vorkommen, die genetisch mit den Kiemenbögen in Beziehung gesetzt werden müssen. Diese branchiogenen Tumoren haben aber bisher in der Dermatologie so gut wie keine Beachtung gefunden, trotzdem sie einerseits gar nicht selten sind, und andererseits oft kosmetische Fehler darstellen, trotzdem ihnen also neben dem großen theoretischen Interesse, welches sie ihrer Genese wegen erheischen, auch eine gewisse praktische Bedeutung entschieden zukommt. Ich möchte deshalb einige hierher gehörige Fälle beschreiben, die ich an unserer Klinik zu sehen Gelegenheit hatte, um nachher einen kurzen Überblick über Klinik, Anatomie und Genese dieser Anomalie zu geben.

Fall 1. Franz. W., 18jähriger Schlosser. Aufnahme 14. I. 1920. Stand bei uns in Behandlung wegen Lues I. — Am linken Ohr befindet sich oberhalb des Tragus ein 2 cm langer, an seiner Basis runder, an seinem distalen Ende leicht zugespitzter, also hörnchenförmiger Auswuchs von der für die Ohrmuschel charakteristischen blaß geröteten Farbe. Die Haut über dem Auswuchs weicht von der Haut der Umgebung in keiner Weise ab und ist mit feinen Lanugohärchen besetzt. Der Auswuchs fühlt sich halbweich, lipomähnlich an; eingelagerter Knorpel ist nicht deutlich zu fühlen. Die Form des Ohres ist völlig normal. Auch sonst zeigt der Patient keinerlei Anomalien, keine auffälligen Naevi u. dgl. Der Auswuchs am Ohr soll seit der Geburt bestehen; angeblich weist keins der Familienmitglieder eine ähnliche Mißbildung auf.

Der kleine Tumor wurde von mir unter Lokalanästhesie entfernt, indem ich seine Basis in zwei bogenförmigen Linien umschnitt. Es war makroskopisch sichtbar, daß dabei ein weißgelb schimmerndes Knorpelstäbchen durchschnitten wurde. Die Blutung war gering. Die Haut wurde vernäht. Bei der Entlassung des Pat. war nur noch eine feine strichförmige Narbe sichtbar.

Der Tumor wurde der Länge nach in zwei Hälften geteilt, in Alkohol und Sublimatessig eingelegt und nach van Gieson-Weigert, Pappenheim und Unna-Tänzer und mit polychromem Methylenblau gefärbt. Die Untersuchung ergab, daß es sich um völlig normale Haut handelte, die über ein Stäbchen aus elastischem Knorpel hinwegzog.



Die Epidermis ist glatt und von normaler Dicke, etwa 8 Zeilen übereinander. Sie zeigt keine Reteleisten; ihre Oberfläche ist leicht gewellt, nicht hyperkeratotisch. Auch Cutis und Subcutis sind normal; wir finden zahlreiche Haarfollikel und Talgdrüsen, das subcutane Fett ist reichlich aber nicht übermäßig entwickelt, es reicht jedoch ziemlich nah an die Epidermis heran. Schweißdrüsen sind vereinzelt anzutreffen; die elastischen Fasern und die Blutgefäße zeigen keine Besonderheiten. Der Knorpel ist durch eine schmale fibröse Kapsel von der Subcutis scharf abgegrenzt. In seiner Grundsubstanz liegt ein dichtes Netz feiner elastischer Fasern. Das Netzwerk ist besonders locker und zart in den Randpartien des Knorpels und wird im Zentrum zu einem namentlich um die Knorpelhöhlen herum angeordneten, dichten Geflecht. Die Knorpelzellen, die meist in Gruppen zu zwei oder drei beisammenliegen, sind sehr reichlich vorhanden; am Rande des Knorpelstückes sind sie meist spindelförmig und in Reihen angeordnet, zentralwärts nehmen sie erheblich an Größe zu und haben die bekannte rundlich-polygonale Form. Das proximale Ende des Knorpelstückes wird durch seine Schnittfläche repräsentiert.

Fall 2. Joseph L., 38jähriger russischer Kriegsgefangener, Landarbeiter, Aufnahme 7. II. 1920. Lues cerebrospinalis. Wegen fieberhafter Urticaria von der Nervenklinik zu uns verlegt. — Vor dem r. Ohr befindet sich gut fingerbreit vom Tragus entfernt ein 1 cm langer, an seiner Basis runder, an seinem Ende kolbenförmig verdickter Auswuchs. Die Haut über ihm weicht in keiner Weise von der Haut der Umgebung ab. Der Tumor fühlt sich halbweich, lipomähnlich an. Knorpeleinlagerung ist nicht zu fühlen. Die Form des Ohres ist völlig normal. Auch sonst zeigt der Pat. keinerlei auffällige Anomalien. Persönliche und Familienanamnese kann nicht aufgenommen werden, da Pat. nur russisch spricht.

Der Auswuchs wurde unter Lokalanästhesie mittels Ovalärschnitts entfernt. Makroskopisch war in seinem Zentrum ein weißliches, sehnenartiges Fetzchen sichtbar, das sich mikroskopisch als Knorpel erwies. Die Blutung war sehr gering. Die Haut wurde vernäht. Entlassung erfolgte nach wenigen Tagen.

Der Tumor wurde wie der des vorhergehenden Falles behandelt. Die histologische Untersuchung ergab in allen wesentlichen Punkten das gleiche Resultat.

Die Epidermis ist von normaler Dicke, etwa 8 Zellen übereinander, ohne Reteleisten und nicht hyperkeratotisch, ihre Oberfläche ist glatt. In Cutis und Subcutis liegen zahlreiche Haarfollikel und Talgdrüsen; Schweißdrüsen, Fett und Blutgefäße sind entsprechend dem normalen Verhalten vorhanden. Die elastischen Fasern weisen den Beginn der sog. senilen Degeneration, d. h. der Elacinbildung auf. Mit saurem Orcein färben sie sich allerdings gut, nach van Gieson zeigt sich aber dicht unter der Epidermis eine Zone von etwa doppelter Breite des Epithels, in der die elastischen Fasern einen hellen grüngrauen Farbenton aufweisen; erst in den tieferen Cutispartien sind die elastischen Fasern braun tingiert. Bei Färbung mit polychromem Methylenblau sieht man unmittelbar unter der Epidermis eine Zone etwa von der Breite des Epithels, in der die elastischen Fasern hellblau gefärbt sind; darauf folgt eine etwa doppelt so breite Zone, in der sie eine leuchtend blaue Farbe zeigen, also deutlich basophil sind. In den tieferen Regionen sieht man nur vereinzelte mattblaue Fasern. Was die Form der elastischen Fasern anbetrifft, so sind die unmittelbar unterhalb der Epidermis liegenden Fasern stellenweise etwas aufgetrieben, knorrig und zu Knoten angeschwollen. Zentralwärts wird jedoch ihre Struktur bald feiner. Der Knorpel zeigt eine stark entwickelte Kapsel. In seiner Grundsubstanz liegen reichlich elastische Fasern in netzförmiger Anordnung. Über seiner Spitze liegt ein Herd von Knorpelzellen im Bindegewebe, das von zahllosen zarten elastischen Fasern durchkreuzt wird, mit allmählichem Übergang in die knorpelzellenfreie Cutis.



Die elastischen Fasern, welche die Grundsubstanz des Knorpelstückes durchziehen, bilden im Zentrum ein dichteres Netzwerk als in den peripheren Partien. Besonders in der unmittelbaren Umgebung der Knorpelhöhlen liegen sie sehr dicht. Die Knorpelzellen, die von der Peripherie zum Zentrum an Größe zunehmen, sind sehr zahlreich in die Grundsubstanz eingefügt; sie liegen meist in kleinen Gruppen zu zwei und drei. Die in den Randpartien befindlichen Zellen sind meist spindelförmig und stellenweise in Reihen angeordnet. Am proximalen Ende des Knorpelstückes sieht man die glatte Schnittfläche.

Fall 3 und 4. Bruno M., $1^1/_4$jähriger Knabe. Akute fieberhafte Erkrankung mit Purpura, leichtem Ödem der Arme und Beine und Drüsenanschwellung am Halse. — Der Tragus des rechten Ohres setzt sich nach vorn als etwa linsengroße plateauartige Erhabenheit fort, die am Grunde ganz leicht eingeschnürt ist. Über die Erhabenheit zieht die Haut in normaler Weise weg, nur an dem vor-

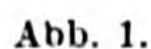



Abb. 1.



Abb. 2.

deren Ende findet sich eine hanfkorngroße, glatte, glänzende, haarlose, weißliche, narbenartige Stelle. Der Tumor, der hier klinisch mit dem Tragus in Zusammenhang zu stehen scheint, fühlt sich hart, knorpelig an. Die Haut ist über ihm nicht oder kaum verschieblich; dies gilt besonders für die beschriebene narbenartige Stelle. — Am linken Ohr befinden sich vor der Incisura intertragica, unmittelbar vor dem Tragus und vor dem oberen Ende des Tragus drei kleinerbsengroße, rundliche Vorwölbungen, über die die Haut unverändert hinwegzieht, und die sich weich, bis halbweich, lipomähnlich anfühlen; Knorpeleinlagerungen können in ihnen durch Palpation nicht wahrgenommen werden. Ob der dicht vor dem Tragus befindliche Tumor mit dem Tragus in Verbindung steht, ist klinisch nicht feststellbar. Beide Ohren sind im übrigen normal, wenn auch in ihrer Form etwas verschieden voneinander; auch sonst zeigt der Pat. keinerlei Anomalien. (Abb. 1 und 2.)

Nach Aussage der Mutter stellen die Tumoren die übriggebliebenen Stümpfe dar von noch größeren, gleich nach der Geburt beobachteten Auswüchsen, die im Alter von neun Monaten auf beiden Seiten von einem praktischen Arzte abgeschnitten wurden. Am linken Ohr ist allerdings von dieser angeblichen Operation nichts mehr zu konstatieren, während die narbenartige Stelle am Tumor des rechten Tragus für die Richtigkeit der anamnestischen Angaben spricht.

Die Mutter des Patienten, die 30 Jahre alt ist, bietet ein ganz ähnliches Bild dar. Vor dem Tragus des rechten Ohres befindet sich eine schmale vertikale



Hautfalte, wie man sie besonders bei älteren bzw. bei abgemagerten Individuen häufig beobachtet, und vor dieser Hautfalte eine etwa erbsengroße, bucklige, unscharf begrenzte Vorwölbung, über welche die Haut unverändert hinwegzieht. Die Vorwölbung fühlt sich an ihrem prominentesten Teile weich an, wie eine Hautfalte, etwas höher fühlt man jedoch eine grätenförmige, transversal gelagerte, knorpelartige Einlagerung, die offenbar mit dem Tragus in keinem Zusammenhang steht. — Vor dem Tragus des linken Ohres sieht man eine gleiche aber stärker abgesetzte und stärker prominierende Vorwölbung. Auch hier ist die Haut

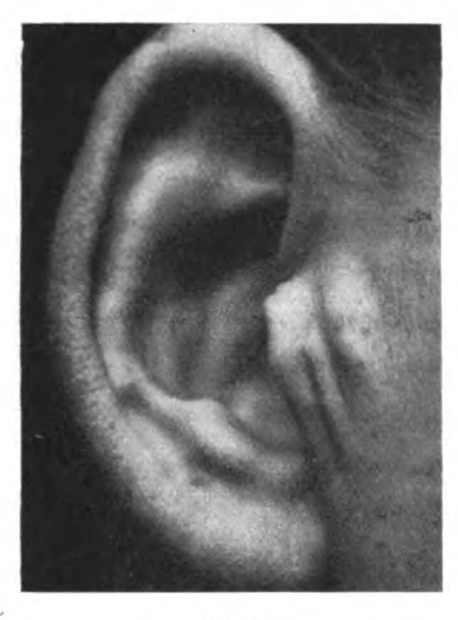


Abb. 3.

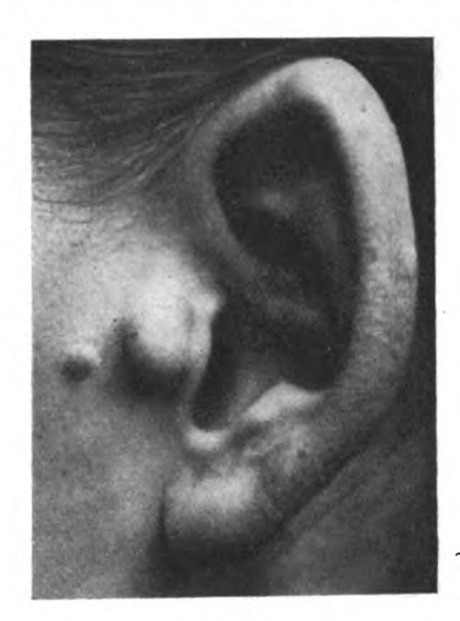


Abb. 4.

über dem Tumor unverändert, höchstens etwas hyperämisch gerötet. Auch hier fühlt man ein Stückchen oberhalb der stärksten Vorwölbung eine spitzig vorstehende Knorpelgräte, die ohne Zusammenhang mit dem Tragus zu sein scheint. Etwa $^1/_2$ cm vor dem Tumor befindet sich ein kleinlinsengroßer, leicht erhabener Naevus pigmentosus pilosus. Beide Ohren und der übrige Körper sind sonst normal (Abb. 3 und 4).

Die Pat. gibt an, daß die Auswüchse seit ihrer Geburt bestehen, und daß ihre ältere Schwester ihr erzählt hat, die Hebamme habe kurz nach der Geburt den Auswuchs auf der einen Seite mit der Schere abgeschnitten, nachdem sie vergeblich versucht habe, ihn durch Abbinden zu entfernen. Residuen dieser angeblichen Operation sind nicht mehr nachzuweisen.

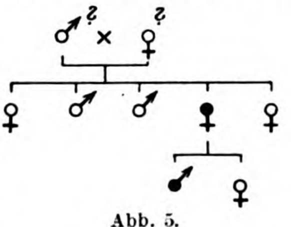


Abb. 5.

Die Pat. hat noch ein zweites Kind, eine sechs Monate alte Tochter, die nach Angabe der Mutter keine Ohranhänge aufweist. Auch die 4 Geschwister der Pat. sollen die Anomalie nicht zeigen. Ob Eltern und Großeltern damit behaftet waren, weiß Patientin nicht anzugeben. (Abb. 5.)

Soweit ich die Literatur einsehen konnte, ist das erbliche Vorkommen doppelseitiger Aurikularanhänge noch nie beschrieben worden. Der Fall ist außerdem dadurch bemerkenswert, daß die Anhänge — abge-

sehen von dem linken Ohr des Knaben — nur in der Einzahl vorhanden sind, und daß sonstige begleitende Mißbildungen fehlen. Ich hielt es deshalb für angebracht, die seltene Mißbildung zu photographieren und die Bilder beizufügen (Abb. 1—4).

Fall 5[1]). 9jähriger Knabe. Juni 1920. Encephalitis lethargica im Abheilen. Vor dem l. **Ohr** sieht man 1 cm vor der Incisur zwischen Tragus und Helixwurzel einen etwa 1 cm langen, starr abstehenden, ziemlich dünnen und daher fast fadenförmig zu bezeichnenden Auswuchs, der an seinem Ende ganz leicht kolbig verdickt ist. Die Haut über ihm zeigt keine Besonderheiten; sie ist, wie die Haut der Ohrmuschel, leicht hyperämisch gerötet. Der Auswuchs fühlt sich weich an; von einer Knorpeleinlagerung ist durch die Palpation nichts festzustellen. Die Form des Ohres ist völlig normal. — Das r. **Ohr** steht stark ab, was um so auffallender ist, als es sich hier um eine unsymmetrische Anomalie handelt, denn das l. Ohr ist völlig normal gestellt. Von einem Ohranhang oder einer sonstigen Mißbildung ist an dem r. abstehenden Ohre nichts zu sehen. Befühlt man aber die Gegend zwischen der Wurzel des Helix und dem oberen Ende des Tragus, so nimmt der tastende Finger etwa an derselben Stelle, an der auf der anderen Seite der Ohranhang zu sehen ist, eine fest elastische, stäbchen- oder grätenförmige, aus der Tiefe herausragende Einlagerung wahr, die vielleicht die Größe eines Reiskornes hat und sich wie Knorpel anfühlt. Erfaßt man die Ohrmuschel an ihrem oberen Ende, und zieht man sie nach oben und hinten, so kann man die beschriebene knorpelige Einlagerung auch sichtbar machen, da sie sodann infolge der Spannung der über sie hinwegziehenden Haut als sanfte bucklige Vorwölbung bemerkbar wird. Mit dem Ohrknorpel scheint das abnorme Knorpelstückchen nicht in Zusammenhang zu stehen.



Abb. 6.

Der Pat. zeigt sonst keinerlei Anomalien. Rachen ohne Befund. Zwei Geschwister (ein Bruder und eine Schwester) sowie die Eltern sollen keine Ohranhänge aufweisen. — Excision verweigert.

Der Fall ist dadurch interessant, daß er zeigt, wie leicht die Doppelseitigkeit von Ohranhängen übersehen werden kann, weil eben gelegentlich auf der einen Seite der Tumor nicht sichtbar, sondern nur fühlbar ist. Bemerkenswert ist auch hier, daß es sich bei dem Fall um Anhänge handelt, die trotz ihrer Doppelseitigkeit nur in der Einzahl vorhanden und abgesehen von der abstehenden rechten Ohrmuschel mit keinen anderweitigen Mißbildungen kompliziert sind.

Fall 6. N. R., 20jähr. Laborant. Juni 1920. Gonorrhoea acuta. — Während das l. Ohr völlig normal ist, befindet sich an der Außenfläche der r. **Ohrmuschel** oberhalb und nach hinten vom Ohrläppchen gelegen, ein dem Ohrläppchen an Größe, Form und Konsistenz gleichender Auswuchs; in ihm ist keine knorpelige Einlagerung zu fühlen; die Haut über ihm ist normal, mit einem dichten Flaum von Lanugohärchen besetzt, blaß hyperämisch gerötet. An der Stelle seines Sitzes

[1]) Für die liebenswürdige Überweisung der Fälle 3 bis 5 möchte ich Herrn Dr. Bossert, 1. Assistenten der hiesigen Universitäts-Kinderklinik, auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank sagen.



ist der Ohrmuschelrand deutlich eingezogen; die Haut daselbst zeigt keine narbigen Veränderungen. Das Ohr ist im übrigen wohlgebildet. (Abb. 6.)

Der Auswuchs besteht seit Geburt. Die Eltern und die 5 Geschwister des Pat. haben angeblich keine ähnliche Anomalie.

In diesem Falle handelt es sich um eine Mißbildung, die von den vorher beschriebenen offenbar nicht nur durch ihre Lokalisation abweicht. Denn bei gewöhnlichen Ohranhängen von solcher Größe ist eine knorpelige Einlagerung wohl stets zu konstatieren. Die Einschnürung des Ohrmuschelrandes weist außerdem mehr auf eine Verlagerung der Teile, als auf eine Gewebsvermehrung hin, als welche man doch die Fälle 1 bis 5 ansehen muß. Die Biopsie wurde verweigert.

Klinik.

Wenn wir von ausgedehnteren Mißbildungen absehen, so treffen wir die folgenden pathologischen Gebilde als Folgen einer Störung im Verschluß der Kiemenspalten beim Menschen an:

1. Fisteln,
2. Divertikel,
3. Cysten,
4. solide Tumoren.

Für den Dermatologen sind besonders die letzteren von Interesse, da die Fisteln, Divertikel und Cysten mehr ins Gebiet der Chirurgie gehören.

Die soliden Kiemenbogentumoren sind schon lange Zeit bekannt. Man unterscheidet gemeinhin solche, die in der Nähe des Ohres sitzen (Ohr- und Gesichtsanhänge) von jenen, die am Halse ihren Sitz haben (Halsanhänge). Die Halsanhänge hat schon Hippokrates bei Kindern beobachtet[1]), sie gerieten aber in Vergessenheit und finden sich erst wieder von der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts an in den Lehrbüchern der Chirurgie und der Pädiatrie. Sie sind verhältnismäßig selten, in der Literatur wurden bisher nur etwa 50 Fälle beschrieben. Die Ohr- und Gesichtsanhänge, die wesentlich häufiger angetroffen werden, gehören auch schon länger als die Halsanhänge zum allgemeinen Besitzstand der medizinischen Wissenschaft. Sie waren schon Meckel bekannt, und sind in den alten pathologischen, chirurgischen und teratologischen Werken vielfach beschrieben und abgebildet (Otto, Beck). Was die Häufigkeit der Ohranhänge anlangt, so wurden sie unter otologischen Patienten (Wiechmann) und unter Volksschulkindern (Ostmann) übereinstimmend bei etwa 1,5‰ der untersuchten Personen gefunden. Sehr selten sind allerdings die doppelseitigen Ohranhänge, die ich nach Wiechmanns Material auf 6,2% aller Ohranhänge berechnete; hiernach würden nur etwa 0,09‰ aller Individuen mit doppelseitigen Ohranhängen behaftet sein.

[1]) Hippokrates schrieb den Halsanhängen auch eine konstitutionelle Bedeutung zu, denn er schreibt in den „Epidemien" 7. Buch, 105. Kapitel: „Es herrschte Husten als Volkskrankheit, namentlich waren die Kinder davon betroffen, die in der Nähe der Ohren Gebilde haben, wie die Satyrn." (Zitiert nach Froehner.)



Es handelt sich bei den soliden Kiemenbogentumoren um hanfkorn- bis über kirschkerngroße Gebilde, die aber, besonders am Halse, auch mehrere Zentimeter lang sein können. Ihre Form wechselt sehr; bald nur eine flache Erhabenheit, nach Art eines gewöhnlichen weichen Naevus, können sie die Form von Stecknadelköpfchen, Erbsen, Hörnchen oder Zitzen annehmen, dem Endglied eines kleinen Fingers ähneln oder mehr plattgedrückt sein und den Eindruck einer Hautfalte machen. Ihr Ende kann kolbenartig verdickt oder zugespitzt sein. Gelegentlich zeigen sie eine leichte S-förmige Krümmung, oder sie werden gar als blattartig bezeichnet oder in ihrer Form mit der Ohrmuschel verglichen (Birkett, Wilde). Bald sitzen sie mit breiter Basis auf, bald sind sie am Grunde eingeschnürt; in manchen Fällen stehen sie starr ab, in anderen hängen sie schlaff herab und sind dann zuweilen so stark pendulierend, daß sie mit dem bekannten Fibroma pendulum verwechselt werden können[1]). Zuweilen stehen sie mit Fasern der Gesichtsmuskulatur in Verbindung und können dann bei mimischen Bewegungen sehr merkwürdige Mitbewegungen machen. Sie können lappig und, wenn auch äußerst selten, verästelt sein. In manchen Fällen ist statt eines Tumors nur eine geringe Erhabenheit, eine narbenartige, oft streifenförmige Stelle oder gar eine Einsenkung in der Haut zu konstatieren; ein darunterliegender Knorpelkern wird dann erst durch die Palpation oder durch eine eventuelle Biopsie entdeckt. Die Haut zieht über die Geschwülstchen unverändert hinweg; zuweilen ist sie mit feinen Härchen bedeckt, nicht selten hyperämisch gerötet, entsprechend der normalen Ohrmuschel, in einzelnen Fällen mit narbenähnlichen Veränderungen (Komplikation mit Ohrfisteln usw.). Nach Tröltsch soll der Hautüberzug manchmal pigmentiert sein; dies wird aber von Gradenigo bestritten und trifft wohl auch bisher höchstens auf den Fall von Poirier und Retterer zu. Die Konsistenz der Geschwülstchen ist weich, etwa wie das normale Ohrläppchen, oder etwas fester, lipomähnlich; doch kann man bei den größeren Exemplaren meist den Knorpel deutlich durchfühlen, der in Form eines Kornes, eines Stäbchens, einer zungenförmigen Platte oder einer Gräte das Zentrum des Tumors einnimmt. In der Regel ist übrigens die Form des Knorpels nicht genauer beschrieben. Zuweilen soll er platt und kantig sein, so daß er an die Ohrmuschel erinnert. Gelegentlich fanden sich mehrere Knorpelstückchen, wie in dem Fall von Lengemann, der vier getrennte Knorpelkerne in einem Tumor beschreibt.

Der Sitz der soliden Kiemenbogentumoren fällt stets in die Umgebung des Ohres, in die untere seitliche Partie des Gesichtes oder in

[1]) Vielfach werden sie als „warzenförmig" bezeichnet (v. Kostanecki und v. Mielecki, Marx, Hennes u. a.), doch handelt es sich hier um einen sehr unglücklichen Ausdruck, da das wichtigste klinische Symptom der „Warzen", die hyperkeratotische papillomatöse Oberfläche, stets fehlt.



die zwischen den Musculi sternocleidomastoidei sich ausdehnenden Halsregionen. Besonders häufig sind sie vor dem Ohr anzutreffen, von diesem durch eine normale Hautpartie getrennt; zuweilen stehen sie mit Tragus oder Helix ascendens in Zusammenhang oder neben der Incisura intertragica, in anderen Fällen trifft man sie in der Parotisgegend oder auf der Wange in der Ohrmundlinie; selten haben sie ihren Sitz am Ohrläppchen, hinter dem Ohr, in der Gegend des Warzenfortsatzes oder unter dem Ohr. Wiederum etwas häufiger wurden sie am Halse beobachtet, wo sie in wechselnder Höhe zwischen Sternoclaviculargelenk und Os hyoideum angetroffen werden. Nach Borst wurden sie auch an entsprechenden Stellen der Schleimhaut gefunden. van Duyse sah bei einem Knaben, der vor einer Ohrmuschel zwei erbsengroße Anhängsel hatte, im Auge derselben Seite zwischen Cornea und Sclera einen Tumor von der Größe einer halben Haselnuß, der aber anscheinend nicht histologisch untersucht wurde. Einen ähnlichen Befund erhob Hartmann bei einem Knaben mit Aurikularanhang und Ohrfistel. Sitzen die Kiemenbogengeschwülste, wie meist, in der Umgebung des Ohres (sog. Aurikularanhänge), so sind sie gewöhnlich einseitig und zwar wahrscheinlich ebenso häufig links als rechts. Nach der Mehrzahl der Autoren werden sie fast stets in mehreren Exemplaren angetroffen, die dann untereinander verschieden groß sind. Diese angebliche Seltenheit solitärer Aurikularanhänge wird jedoch von Weinlechner bestritten; auch ich glaube, daß die einzeln stehenden Geschwülstchen nur zu oft übersehen werden, und daß sie in Wirklichkeit, wie in dem Materiale Wiechmanns, sogar häufiger sind als die multiplen. Am Halse, wo die Kiemenbogenhautauswüchse meist größer und viel seltner sind als in der Ohrgegend, sind die halbseitigen Fälle nur wenig häufiger als die doppelseitigen. Die Halsanhänge wurden bisher stets in der Einzahl gefunden. Ihr Sitz entspricht meist dem vorderen, seltener dem hinteren Rande des Musculus sternocleidomastoideus in seinem mittleren oder unteren Drittel. Ausnahmsweise kann ein Halsanhang seinen Sitz in der Mittellinie des Halses haben, wie in einem Falle von Heusinger.

Beim Vorhandensein solider Kiemenbogengeschwülste ist die Ohrmuschel bald normal, bald gleichfalls mißbildet; bei stärker ausgebildeten Ohranhängen soll sie nach Kümmel mit ihrem unteren Ende meist nach vorn verschoben sein. Bei einseitigen Tumoren in der Umgebung des Ohres und bei ein- oder doppelseitigen Tumoren am Halse fehlen andere Mißbildungen meist ganz; bei doppelseitigen Tumoren in der Ohrgegend jedoch sollen ausgedehntere Störungen im Bereiche des ersten Kiemenbogens die Regel sein, besonders Hasenscharte, Wolfsrachen, horizontale Wangenspalte, Gaumenspalte (gespaltene Uvula), mangelhafte Bildung des Oberkiefers, Fehler in der Zahnbildung (doppelte Zahnreihe), Fehlen oder Verbildung äußerer und innerer





Ohrteile. Eigentümlicherweise behaupten fast alle Autoren, die zu der Frage Stellung nehmen, daß Aurikularanhänge (ohne daß ein Unterschied zwischen einseitigen und doppelseitigen gemacht wird) häufig oder gar meist mit anderen Mißbildungen verbunden seien (Virchow, v. Kostanecki und v. Mielecki, Ahlfeld, Hennes, Marx, Froehner). Froehner meint sogar, daß sich die Aurikularanhänge durch die Häufigkeit solcher Komplikationen „sehr wesentlich von den Halsanhängen unterscheiden", und Ahlfeld erklärt, man müsse bei Aurikularanhängen ohne sonstige Verbildung annehmen, „daß diese früher doch bestanden, sich aber ausgeglichen habe". Auf Grund dieser Überzeugung von der häufigen Korrelation zwischen Aurikularanhängen und anderen branchogenen Störungen, stellt Virchow die Forderung auf, daß das Vorhandensein von Ohranhängen den Arzt notwendigerweise dazu veranlassen soll, Mundhöhle usw. auf das Vorhandensein weiterer Verbildungen genauer zu untersuchen. Und Ahlfeld, nach dessen Erfahrungen Individuen mit Aurikularanhängen nicht selten auch Entwicklungsstörungen an den verschiedensten übrigen Körperteilen zeigen, bemerkt dazu: „Man kann diesen Rat noch erweitern, daß auch der übrige Körper durchmustert werde." Scheinbar ist aber von allen diesen Autoren die Korrelation der (einseitigen) Ohranhänge zu anderen Bildungsanomalien stark überschätzt worden.

Erlangen die Aurikularanhänge eine bedeutendere Größe oder sind sie relativ zahlreich vorhanden, so entsteht der Eindruck der Polyotie. Wirkliche Polyotie, d. h. das Vorhandensein überzähliger ausgebildeter Ohrmuscheln kommt aber — von Doppelmißbildungen abgesehen — nicht vor. Bei mangelhafter Entwicklung der Ohrmuschel (Mikrotie) finden sich an ihrer Stelle Gebilde, die den Aurikularanhängen vollständig analog sind. Ist an der normalen Stelle überhaupt kein Ohr vorhanden, so handelt es sich meist nicht um ein Fehlen, sondern nur um eine Verlagerung des Ohres, und zwar entweder nach vorn unten (Melotus, Wangenohr), oder nach unten, bis über die Mitte des Musculus sternocleidomastoideus hinaus (Halsohr). Das verlagerte Ohr ist stets verbildet und kann dann auch einer Gruppe von Aurikularanhängen gleichen.

Die soliden Kiemenbogengeschwülste sind wohl in jedem Falle schon bei der Geburt vorhanden. Sie wachsen anscheinend niemals stärker, als dem allgemeinen Wachstum des Körpers entspricht; nur Zahn glaubt, daß ein stetiges, wenn auch mäßiges Wachstum vorkomme. Auch durch die Art ihrer Entwicklung unterscheiden sie sich also von den branchogenen Cysten, die, wenngleich in ihrer ersten Anlage natürlich stets angeboren, doch meist erst im Laufe des Lebens zu verschiedenen Zeiten hervortreten und langsam und mit Ruhepause wachsen. Die Ansicht, daß die soliden Kiemengangsgeschwülste bei Weibern häufiger anzutreffen sind, wird wohl von keinem Autor mehr vertreten. Zu



Komplikationen führen sie fast nie; nur Duplay berichtet von einem Patienten mit doppelseitigen Kiemenbogentumoren am Halse, bei dem auf der einen Seite durch das Reiben der Haut über dem Knorpelstab mit der Zeit eine Excoriation entstanden war, welche so starke Schmerzen verursachte, daß die Entfernung beider Tumoren verlangt wurde. Es ist kein Fall bekannt, in dem sich aus derartigen Kiemengangsgeschwülsten maligne Tumoren entwickelt hätten, trotzdem eine solche maligne Entartung bei branchiogenen Fisteln und Cysten mehrfach beschrieben wurde (branchiogene Carcinome).

Die Differentialdiagnose bietet, wenn einem die Existenz der soliden Kiemenbogengeschwülste nur bekannt ist, meist keine Schwierigkeiten. Nach Alexander geben Hauttuberkeln der Ohrregion bei kleinen Kindern mitunter Anlaß zur Verwechslung mit Aurikularanhängen. Lossen diagnostizierte am Halse ein gestieltes Fibrom, trug es mit der Schere ab und fand nun im Stiele den Knorpelkern, der auf die richtige Diagnose hinführte. Ich beobachtete an unserer Klinik einen Fall, in dem es unmöglich war zu entscheiden, ob der vor dem Tragus des linken Ohres des betreffenden Patienten befindliche flache Tumor ein knorpelhaltiger Aurikularanhang oder eine tiefliegende kleine Cyste war. Ich machte eine Probeexcision und fand ein etwa erbsengroßes Atherom.

Die Therapie der soliden Kiemenbogentumoren ist chirurgisch. Wegen des knorpelhaltigen Stieles gelingt einfache Abbindung nur schwer, ein Abtragen mit der Schere gibt eine zu flächenhafte Narbe, die Excision durch Ovalärschnitt mit nachfolgender Naht ist deshalb die Methode der Wahl. Manchmal spritzt beim Abtragen eine kleine Arterie, doch kommt die Blutung durch Naht zum Stehen. Es ist nicht nötig, den Knorpel, der oft ziemlich tief in die Subcutis hineinragt, herauszuschälen, da Rezidive, abgesehen von dem in dieser Beziehung unsicheren Fall Bosserts, nicht beobachtet sind. Ob, wie Alexander meint, oft Neigung zu callösen Narben besteht, entzieht sich meinem Urteil.

Anatomie.

Der anatomische Bau der soliden Kiemenbogentumoren ist sehr wenig kompliziert. Ihre histologische Struktur ist der des äußeren Ohres analog. Sie bestehen aus Epidermis, Cutis, evtl. Subcutis und Knorpel. Die Epidermis ist meist glatt, zuweilen mit feinen Haaren besetzt. Die Cutis und Subcutis weisen keine Besonderheiten auf, keine Vermehrung der Bindegewebsfasern[1]), zeigen jedoch zuweilen starken Gefäßreichtum oder reichliches Fettpolster. Auch Nerven sind vorhanden; von welchem größeren Nerven sie abstammen, ist unbekannt.

[1]) Borst spricht allerdings von fibrösen und fibrolipomatösen Anhängen.



Ein Muskel, wie ihn Froehner bei Ziegen beschrieben hat, wurde beim Menschen nie beobachtet. Nur Lejars glaubt in der Umgebung einer Halsfistel einen solchen Muskelstrang gefunden zu haben, der sich am Musculus sternocleidomastoideus hinaufzog und am Pharynx endete; und Poirier und Retterer teilen mit, daß sie feine Fasern vom Platysma in den Tumor eintreten sahen. Der Knorpelkern ist von einem Perichondrium umgeben, das ziemlich dick ist, und von dem man oft zwei Zonen unterscheiden kann; eine äußere, mit der Cutis zusammenhängende, die viele elastische Fasern enthält, und eine innere, die ganz aus elastischen Fasern besteht. Der Knorpel selbst, der wohl niemals mit tiefergelegenen knorpeligen (Schildknorpel) oder knöchernen (Zungenbein) Gebilden in Verbindung steht, reicht ziemlich tief ins darunterliegende Bindegewebe hinein, in dem er frei endet. Er kann sich um den inneren Rand des Musculus sternocleidomastoideus herum fortsetzen; ausnahmsweise ist er in die Fascia cervicalis infrahyoidea eingeschlossen. Er ist von seiner Umgebung meist scharf abgesetzt und nach Hennes in der Regel von einer Arterie und einer Vene begleitet. (?) Allgemein wird die Ansicht vertreten, daß es sich stets um elastischen Knorpel handle, der in seinem Bau dem normalen Ohrknorpel völlig entspricht. Jedoch fand Engelmann bei einem Halsanhang, daß der Kern aus elastischem Knorpel von einem hyalinen Mantel umgeben war. Majocchi traf, wie er angibt, in der Mehrzahl seiner Fälle hyalinen Knorpel an. Weinlechner beobachtete in einem Falle Übergänge von elastischem zu Bindegewebsknorpel und Duplay fand angeblich überhaupt reinen Bindegewebsknorpel. Nach Borst soll auch Verknöcherung vorkommen, doch fand ich nur in dem Fall von Manz die Angabe, daß das betreffende Gebilde „vielleicht teilweise knöchern" gewesen sei. Anscheinend kann der Knorpel, besonders bei kleinen Tumoren, völlig fehlen (Virchow, v. Kostanecki und v. Mielecki, Beely), so daß wir es dann nur mit einfachen Hautduplikaturen zu tun haben.

Da der Bau der uns beschäftigenden Mißbildungen mit dem des äußeren Ohres so weitgehend übereinstimmt, werden sie oft — zum mindesten, soweit sie in der Nähe des Ohres ihren Sitz haben — als Aurikularanhänge oder gar als akzessorische Auriculae bezeichnet. Sie beruhen auf einem Gewebsüberschuß und gehören deshalb zu den hyperplastischen Mißbildungen. Freilich können, wie schon erwähnt, bei Mikrotie und bei Anotie entsprechende Gebilde an Stelle des normalen Ohres vorhanden sein, in welchem Falle wir es mit Gewebsdefekten (auf Grund von Hemmungsbildungen) zu tun haben; so läßt sich zwischen dem Monstrum per excessum und dem Monstrum per defectum keine scharfe Grenze ziehen. Wenn wir aber von solchen hochgradigen Mißbildungen absehen, haben wir es doch stets mit Tumoren zu tun, da

man ja allgemein unter Tumor (im weitesten Sinne dieses Wortes) jede Volumszunahme eines Organs oder eines Organteils versteht. Eine andere Frage ist, ob man die branchiogenen Tumoren auch zu den Blastomen, den Tumoren im engeren Sinne, rechnen darf. Von einer echten Geschwulst verlangt man, daß sie eine progressive Zellneubildung darstellt, daß ihr Wachstum eine gewisse Selbständigkeit hat, daß ihr Gewebe mehr oder weniger atypisch ist. Diese Symptome werden allerdings mit zunehmender Gutartigkeit der Geschwülste immer weniger deutlich, und es kann deshalb keine scharfe Grenze gezogen werden zwischen malignen, stark atypischen Blastomen einerseits und völlig gutartigen, vom betreffenden Mutterboden nicht mehr abweichenden Tumorbildungen andererseits. Bei den Kiemenbogentumoren handelt es sich jedoch um so absolut benigne Gebilde mit so ausgesprochen homologem Bau ihres Gewebes, daß es den meisten Autoren widerstrebte, sie als Chondrome zu bezeichnen, da ja eben die Endung -om stets den blastomatösen Charakter ausdrückt. Andererseits spricht aber Virchow von „abgesprengten aurikulären Enchondromen" und Borst, der gegen den Ausdruck Chondrom Stellung nimmt, kann ihn doch auch nicht völlig missen. Man hat ja nun schon seit langem diejenigen Gebilde auch terminologisch von den Blastomen abtrennen wollen, die zwar zunächst als Geschwulst imponieren, denen aber die typischen Blastomcharaktere fehlen. Am meisten Anklang hat der Vorschlag Albrechts gefunden, der diese Gebilde als Hamartome und Choristome, oder — da ja eben die Endung -om vermieden werden soll — als Hamartien und Chorismen bezeichnete. Die Anwendung dieser Termini stößt aber bei den uns hier beschäftigenden Mißbildungen gleichfalls auf Schwierigkeiten, weil offenbar manche von ihnen als hamartische (an der betreffenden Stelle eingeordnete, mit ihren Schwesterzellen im anatomischen Verband stehende) Tumoren bezeichnet, andere dagegen den chorismatischen (aus dem Verbande losgelöste und verlagerte) Tumoren zugezählt werden müßten; denn ein Teil von ihnen soll mit dem Knorpel des Tragus oder anderer Ohrteile in direkter Verbindung stehen, während die Mehrzahl eine Knorpeleinlagerung in der Haut darbietet an einer Stelle, an der sonst knorpeliges Gewebe nicht anzutreffen ist. Ein Begriff, welcher die Hamartien und die Chorismen mit einem Worte zusammenfaßt, fehlt uns aber bislang. Ich möchte deshalb diese Mißbildungen, die zwar blastomähnlich, aber doch keine wirklichen Blastome sind, einem sonstigen medizinischen Sprachgebrauche entsprechend durch die Bezeichnung Blastoide, blastomähnliche Bildungen, zusammenfassen. Man kann dann trotzdem die von Albrecht vorgeschlagene Trennung terminologisch bequem durchführen, indem man von hamartischen Blastoiden einerseits, von chorismatischen Blastoiden andererseits spricht; statt dessen könnte



man vielleicht auch einfach zwischen homotopen und heteropen Blastoiden unterscheiden.

Auf jeden Fall gehören die uns beschäftigenden Mißbildungen zu denjenigen knorpelhaltigen Tumoren, die, obgleich sie den Blastomen ähneln, keine Blastome sind. Wir können sie deshalb unmißverständlich als Chondroblastoide (oder Chondrodermoblastoide) der Ohrgegend und des Halses bezeichnen; solche, in denen kein Knorpelkern vorhanden ist, nennen wir entsprechend Dermoblastoide.

Hiermit wären sie pathologisch-anatomisch genügend scharf fixiert. Es gilt nun noch, sie in den Rahmen der systematischen Dermatologie einzufügen. Am zwanglosesten wird man sie in der großen Gruppe der Naevi unterbringen. Wenn auch die einzelnen Autoren den Naevusbegriff sehr verschieden definieren, so werden doch die branchiogenen Chondroblastoide, da es sich ja bei ihnen um eine lokalisierte kongenitale Mißbildung mit Gewebsüberschuß handelt, mit keiner der bekannteren Naevusdefinitionen kollidieren. Ihre besondere Eigenart erhalten diese branchiogenen Naevi dadurch, daß sie Knorpel enthalten; sie sind also Naevi chondrosi. Nun pflegt man Knorpeltumoren, die ohne Zusammenhang sind mit normalerweise knorpeligen Geweben, als Enchondrome (besser wäre Enchondrosen oder Enchondro-Blastoide), solche, die mit normalem Knorpel in Verbindung stehen, als Ekchondrosen zu bezeichnen. Wir könnten deshalb, in Analogie zu Virchows Enchondromen, von Naevi enchondrosi sprechen, doch ist es, wie gesagt, wahrscheinlich, daß manche Chondroblastoide mit dem Knorpel der Ohrmuschel zusammenhängen, so daß eine weitere Spezifizierung nach dieser Richtung hin vorläufig nicht ratsam erscheint. Wir wollen uns also mit der Bezeichnung Naevi chondrosi bzw. Naevi dermatici (aus unveränderter Haut bestehende Naevi) begnügen.

Vergleichende Anatomie.

Es ist von besonderem Interesse, daß man gewisse Bildungen bei Haustieren mit den chondrösen Naevi des Menschen analogisiert hat. Vor allem werden bei Ziegen am Halse häufig Anhänge, sog. Klunkern oder Zotteln, die Appendices colli der Zoologen, gefunden, z. B. bei verschiedenen Abarten der deutschen, österreichischen und schweizerischen Hausziege, aber auch bei der thebaischen oder ägyptischen Ziege, bei den Zwerg-, Angora-, Nepal- und tibetanischen Ziegen u. a. Die Hautanhänge sind hier an der Seite des Halses, ventral vom Atlanto-Epistrophealgelenk neben dem distalen Ende des Kehlkopfes angeheftet, haben walzen-, zitzen-, oder birnförmige Gestalt und sind sehr beweglich, zumal sie eine viel beträchtlichere Länge erreichen können als beim Menschen, nämlich bis zu 15 cm. Sie sind bei Ziegen fast stets doppelseitig, nur gelegentlich wurde z. B. von Hennes, ein einseitiger Hals-



anhang gefunden. Etwas häufiger kommt es vor, daß der Halsanhang auf der einen Seite verkümmert ist, und nur einen mit Bindegewebe ausgefüllten behaarten Hautbeutel darstellt. Zuweilen wurden zwei Klunkern auf jeder Seite gefunden. Bei Schweinen sind die Halsanhänge etwas seltner, in der Regel wesentlich kürzer und meist am Ende verdickt; sie wurden ein- und doppelseitig beobachtet. Besonders häufig sind sie beim halbbunten bayerischen Landschwein, werden aber mit der fortschreitenden Verdrängung der Landschläge infolge der Veredelung mit englischen Kulturschlägen immer seltener. Die Bauern nehmen vielfach auch heute noch an, daß die „Glöckchenschweine" sich besonders gut zur Mast eignen; eine solche Korrelation zwischen Konstitution und Halsanhängen besteht aber wohl nicht zu Recht. Auch bei Schafen werden Halsanhänge nicht allzu selten angetroffen und zwar auch hier bei den allerverschiedensten Rassen, häufig z. B. beim Fettsteiß-, Senegal-, Karakul- und indischen Schaf, zuweilen unter den pommerschen Landschafen und Elbmarschschafen und unter gewissen französischen und afrikanischen Rassen. Bei anderen Tieren sind Halsanhänge Raritäten, ihr gelegentliches Vorkommen wurde behauptet bei Rindern, Hirschen, Rehen und Wildschweinen.

Besonders bemerkenswert ist, daß bei Tieren nicht nur Halsanhänge, sondern gelegentlich auch Ohr- und Gesichtsanhänge als sog. „verirrte Glöckchen" beschrieben wurden. Daß von den Klunkern der Ziegen zuweilen nur die eine am Hals an der gewohnten Stelle, die andere aber viel höher am Ohr inseriert oder daß beide unmittelbar unter den Ohren sitzen, ist nicht so auffallend. Bei Schweinen findet man aber nicht ganz selten knorpelhaltige Hautauswüchse auch an den Wangen. Ob sie histologisch mit den gewöhnlichen Halsanhängen übereinstimmen, ist wohl noch nicht sicher bekannt. Schmidt beschrieb Aurikularanhänge bei einem Kalbe, das auch mit schweren anderen branchogenen Mißbildungen behaftet war. Olt (nach Froehner) sah Knorpelanhänge an den Ohren eines Rehbockes.

Was die Klunkern der Tiere von den Naevi chondrosi des Menschen vor allem unterscheidet, ist, abgesehen von ihrer regelmäßigen Symmetrie und ihrem fast ausschließlichen Sitz am Halse, vor allem der Umstand, daß sie neben Epidermis, Cutis, Subcutis und Knorpel noch Muskelfasern enthalten. Diese stammen nicht vom Platysma, sondern repräsentieren vielmehr einen besonderen, genau verfolgbaren, eigenen Muskel. Wegen dieser Eigenart hat Blanc vermutet, daß es sich hier nicht, wie bei den menschlichen Kiemenbogenchondromen, um Mißbildungen handelt, sondern um die Rudimente eines ehemaligen Schutzorgans für den zweiten Kiemengang, so wie die Auricula als Schutzorgan für den aus der ersten Kiemenspalte hervorgegangenen Gehörgang aufgefaßt werden kann. Allerdings ist dieser Muskelstrang, der zuerst von



Froehner bei Ziegen nachgewiesen wurde, keineswegs ein konstanter Befund; auch wurde er bei Schweinen und Schafen nie gefunden. Bei Schweinen trifft man jedoch in den Glöckchen oft Muskelfasern an, die Abzweigungen des Platysma darstellen. Außerdem fand Froehner in der Subcutis bei Schweinen Drüsen, die den Ohrenschmalzdrüsen glichen. Der Knorpel hat bei den Schweinen zuweilen eine pflugscharähnliche Kante. Bei Schafen enthalten die Halsanhänge zwar manchmal massenhaft Talgdrüsen, meist aber keinerlei Muskulatur und gar keinen Knorpel. Schließlich muß noch erwähnt werden, daß der Knorpel bei Ziegen und Schweinen nur im Zentrum elastische Fasern enthält, während in den peripheren Zonen eine hyaline Grundsubstanz angetroffen wird.

Die Halsanhänge der Ziegen erregten schon im Altertum die Aufmerksamkeit des Menschen. Wir finden sie auf zahlreichen antiken Münzen und Gemmen an Ziegenfiguren dargestellt. Auch am Halse der Faune (griechisch: Pane), der Silene und Satyrn sind sie zu treffen; sie sind hier offenbar nur eins von den zahlreichen Attributen des Ziegenbocks, die man diesen Fabelwesen angedichtet hat, und haben mit den Naevi chondrosi des Menschen wohl nichts zu tun.

Pathogenese.

Die Pathogenese der branchiogenen Chondroblastoide ist noch nicht völlig aufgeklärt. Cohnheims Theorie der überschüssigen und versprengten Keime gibt uns eine allgemeine Vorstellung davon, warum dort, wo verschiedene Epithelformen aneinanderstoßen (Ostien), oder an Stellen, an welchen embryonale Spalten zur Verwachsung kamen, Geschwülste besonders häufig sind. Allerdings handelt es sich bei den Knorpelnaevi nicht um isolierte, versprengte Teile des Visceralskeletts, sondern um embryonale Neubildungen, da Verbindungen mit dem Visceralskelett nicht beobachtet sind, und da das Visceralskelett keinerlei Entwicklungsanomalien zu zeigen pflegt. Die Naevi chondrosi können, wie alle oberflächlichen Gebilde des Halses, nur Produkte der Kiemenbögen und der die äußere Öffnung der Kiemenspalten begrenzenden Haut sein. Für ihren branchiogenen Ursprung spricht 1. ihre Lokalisation, 2. die nicht selten vorhandene, der Fistula colli congenita analoge Symmetrie, 3. ihr anatomischer Bau, 4. das nicht selten gleichzeitige Vorkommen anderer branchiogener Mißbildungen. Gelegentlich wurden die branchiogenen Chondroblastoide sogar in der Wand von Kiemengangsfisteln (Heusinger, Manz) oder in der Wandung einer Kiemengangscyste (Virchow) gefunden. Es ist anzunehmen, daß die in der Umgebung des Ohres sitzenden Naevi chondrosi ihren Ursprung von dem ersten, die tiefer am Halse anzutreffenden von dem Kiemendeckelfortsatz des zweiten Kiemenbogens herleiten. Auch die kongenitalen Halsfisteln, die in bezug auf Symmetrie und Lokalisation so nahe



Analogien zu den am Halse sitzenden Naevi chondrosi liefern, beruhen ja nach den Untersuchungen von Rabl auf einer Hemmungsbildung der im Bereiche des zweiten Kiemenbogens und der zweiten Kiemenspalte liegenden Teile.

Gradenigo hebt allerdings demgegenüber hervor, daß eine unmittelbar branchiogene Entstehung der Aurikularanhänge nicht vorliege; denn nach seiner Ansicht entstehen sie durch mangelhafte Involution des in einer bestimmten fötalen Periode vorhandenen Crus supratragicum (His), wären also demnach von sekundären Entwicklungsvorgängen — allerdings im Gebiet der Kiemenspalten und Kiemenbogen — abhängig. Nach Froehners Untersuchungen entstehen die Glöckchen der Ziegen aus einer Erhabenheit der zweiten Kiemenspalte; an der Bildung dieser Erhabenheit haben der zweite und der dritte Kiemenbogen Anteil. Es ist aber sehr wohl möglich, daß die Cervicalanhänge des Menschen sich anders verhalten, vor allem, daß sie in ihrer Pathogenese den aurikulären Anhängen näherstehen.

Den Störungen im Verschluß der Kiemenspalten verdanken auch noch andere Mißbildungen ihre Entstehung. Es wurde schon erwähnt, daß statt mehr oder weniger erhabener Tumoren, Narben oder Einsenkungen der Haut als Folge unregelmäßigen Kiemenspaltenverschlusses auftreten können. Die Einsenkungen oder Löchelchen können ihrerseits auf tumorartigen Erhabenheiten sitzen oder einfach ins unveränderte Hautrelief eingelassen sein; im letzteren Falle können sie erweiterten Haarfollikeln ähnlich sehen (relativ häufig über dem Sterno-clavicular-Gelenk). Sie können dann als sehr kleine, unvollständige äußere Halsfisteln aufgefaßt werden (Heusinger).

Ähnliche Fisteln werden auch im Gesicht und in der Ohrgegend gefunden. Die Ohrfisteln sind noch häufiger als die Ohranhänge. Wiechmann fand sie in fast 2‰, Urbantschitsch in etwa 5‰ der untersuchten Fälle; doch meint Marx, daß sie in Wirklichkeit noch wesentlich häufiger seien. Nicht selten sind sie auch doppelseitig. In typischen Fällen sitzen sie an der Helixwurzel, doch sind sie auch an anderen Stellen beobachtet, so auf dem Crus helicis, auf dem Antitragus oder auf dem Lobulus. In manchen Fällen findet man an der typischen Stelle der Fistula auris congenita einen kleinen stecknadelkopfgroßen Pigmentfleck, der zuerst von Brückner beschrieben wurde.

Durch Verlegung der äußeren Mündung und Sekundärinfektion können die Ohrfisteln zu Cysten- und zu Abceßbildungen führen (Wiechmann) und dadurch größere praktische Bedeutung erlangen. Nach Heusinger sind bei allen Haustieren relativ häufig vor den Ohren narbige Streifen oder Löchelchen anzutreffen, die zu den Fistulae auris congenitae in Analogie gesetzt werden können. Ob die

Ohrfisteln direkt branchiogen sind, ist zum mindesten fraglich. His sieht die Ursache ihrer Entstehung in einer mangelhaften Verwachsung der fötalen Aurikularhöcker bzw. der die Ohrmuschel aufbauenden Gebilde, besonders in einer ungenügenden Verwachsung zwischen Crus helicis und Crus supratragicum. Auch die Divertikel und Halsfisteln dürfen nicht ohne weiteres sämtlich als branchiogen aufgefaßt werden, da z. B. mediale Fisteln am Halse Reste des Ductus thyreoglossus sein können. Aus den branchiogenen Fisteln können sich durch Verschluß der Öffnung bzw. der beiden Öffnungen gelegentlich (Retentions-)Cysten bilden; so führen diese Mißbildungen über zu den branchiogenen Cysten, die von chirurgischer Seite viel Beachtung gefunden haben. Die branchiogenen Cysten haben innen eine einfache oder eine pathologisch veränderte (Entzündung, Durchbruch eines Blutgefäßes, Übergang in maligne Neubildung) Epithelauskleidung und führen über zu den Teratomen dieser Körpergegend. Doch kommen natürlich in dieser Gegend noch andere cystische Gebilde vor, z. B. aberrierte Läppchen der Thyreoidea oder Schleimbeutel (durch Entzündung zu Hygromen werdend) und ektasierte Lymphgefäße, die nicht von Epithel sondern von Endothel ausgekleidet sind. In der Nähe des Ohres sind noch besonders erwähnenswert die aberrierten Brustwarzen, wie sie Barth, Eyle und Haug beschrieben haben. Alle die erwähnten branchiogenen Mißbildungen kommen gelegentlich gleichzeitig mit den branchiogenen Knorpelnaevi vor. Die strenge Scheidung, die von Kostanecki und von Mielecki zwischen Kiemenspaltenüberresten (Fisteln, Divertikel, Cysten) und abnormen Kiemenbogenbildungen (Chondroblastoiden) machen wollen, ist deshalb doch wohl nur von untergeordneter Bedeutung gegenüber dem Umstand, daß es sich in beiden Fällen um branchiogene Mißbildungen handelt.

Ätiologie.

Die Ätiologie der branchiogenen Naevi chondrosi ist dunkel. Weder bei Menschen noch bei Tieren ist eins der Geschlechter bevorzugt. Bei den branchiogenen Fisteln ist Erblichkeit und familiäres Auftreten oft beobachtet worden. Unter Heusingers 46 Fällen von Halsfisteln waren 17 familiär. Auch die Ohrfistel ist „eine par excellence hereditäre Erscheinung" (Gradenigo), und es sind in der Literatur eine ganze Reihe von Stammbäumen bekanntgemacht (z. B. Eyle, Hartmann), die ihre Erblichkeit illustrieren. Um so auffallender ist es, daß die Erblichkeit der Naevi chondrosi, die ja nicht selten mit Ohrfisteln kombiniert sind, von fast allen Autoren in Abrede gestellt wird. Ich habe jedoch in der Literatur eine Reihe von Fällen finden können, in denen erbliches Auftreten beobachtet wurde, und ich möchte dieselben hier kurz zusammenstellen:



1. Duret	Patient, Mutter u. Mutterbruder	Halsanhänge.
2. Engelmann	Vater und Sohn	Halsanhänge.
3. Thomson	2 Schwestern	Anhängsel in der Nähe des Tragus, einseitig.
4. Rohrer	2 Brüder	Der eine hat 3 Aurikularanhänge am rechten Ohr, der andere einen Anhang vor dem rechten Tragus.
5. Hunt	5 von 6 Geschwistern	Aurikularanhänge (anscheinend einseitig).
6. Ostmann I	s. Abb. 7	Einseitige Aurikularanhänge.
7. Ostmann II	s. Abb. 8	Einseitige Aurikularanhänge.
8. Siemens	Mutter und Sohn	Doppelseit. Aurikularanhänge.

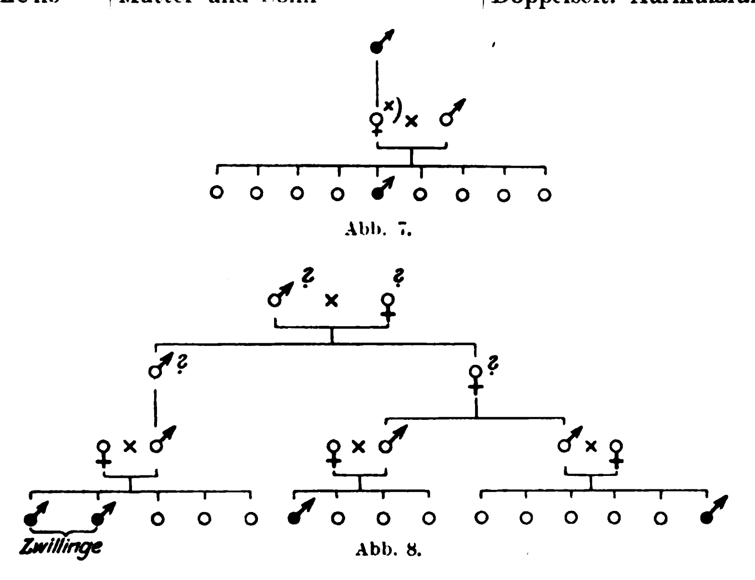


Abb. 7.

Abb. 8.

Ich habe also mit dem eigenen nur acht Fälle von erblichem Auftreten des Naevus chondrosus finden können. Doch darf man vielleicht annehmen, daß die Erblichkeit besonders der aurikularen Knorpelnaevi gar nicht mehr für so selten gelten würde, wenn mehr Aufmerksamkeit auf diesen Punkt verwendet würde. Daß bisher bei einseitigen aurikularen Knorpelnaevi Erblichkeit viel häufiger beobachtet wurde als bei doppelseitigen, ist trotz der relativen Seltenheit der letzteren recht auffallend; findet man doch ganz allgemein, daß symmetrische Mißbildungen wesentlich häufiger erblich sind als einseitige. Ich möchte noch erwähnen, daß in Bland Suttons Fall die Schwester des Patienten, der einen knorpeligen Halsanhang trug, mit Wolfsrachen behaftet war.

Daß bei den Ziegen, Schafen und Schweinen die „Glöckchen" in weitgehendem Maße erblich sind, wird allgemein anerkannt; es geht

x) Angewachsenes Ohrläppchen.



das ja auch schon aus der Tatsache hervor, daß die Halsanhänge in den verschiedenen Rassen mit so verschiedener und dabei konstanter Häufigkeit auftreten. Eigentümlicherweise scheinen aber über die Art der Erblichkeit der Halsanhänge noch niemals genauere Untersuchungen angestellt worden zu sein. Der genauere Modus ihrer Erblichkeit ist uns deshalb, soweit ich nach der mir zugänglichen Literatur urteilen darf, noch unbekannt.

Literatur.

Ahlfeld, Die Mißbildungen des Menschen. 1880. — Albrecht, Über physiologische Funktionen von Tumoren. Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1186. — Alexander, Die Ohrenkrankheiten im Kindesalter. Leipzig. 1912. — Ballantyne, On preauricular appendages, Teratologia. **2**, 1895. — Barth, Eine eigentümliche Warze nahe der Ohrmuschel. Virchows Archiv **112**, 569. 1888. — Beck, Die Krankheiten des Gehörorgans. 1827. — Beely, Krankheiten des Kopfes, in Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten **6**. 1880. — Bidder, Eine kongenitale Knorpelgeschwulst am Halse. Virchows Archiv **120**, 1194. 1890. — Birkett, Transaction of the path. Soc. 1858 (nach Hennes). — Blanc, Journ. de l'Anat. et Physiol. **33**. 1897. — Bland-Stutton, Journ. of anat. a. physiol. **21**. — Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — Bossert, Ein Beitrag zur Lehre vom Versehen. Diss. Heidelberg. 1913. — Bürkner, zit. nach Wiechmann. — Buttersack, Kongenitale Knorpelreste am Halse. Virchows Archiv **106**, 206. 1886. — Disselhorst, Zur Morphologie und Anatomie der Halsanhänge beim Menschen und den Ungulaten. Anat. Anzeiger **28**. 1906. (Ref. über die Arbeit Froehners.) — Duplay, Arch. général. 1875 (nach Froehner). — Duret, nach Voituriez, Journ. des Sciences méd. de Lille. 1888. — van Duyse, Ann. de la soc. de méd. de Gand. **6**, 159. 1882 (nach Gradenigo). — Engelmann, Über einen doppelseitigen Knorpelrest am Halse. Berl. klin. Wochenschr. 1902, S. 638. — Eyle, Über Bildungsanomalien an der Ohrmuschel. Diss. Zürich. 1891. — Folger, Geschwülste bei Tieren. Ergebnisse der allg. Pathol. **18**, II. 1917. — Froehner, Zur Morphologie und Anatomie der Halsanhänge beim Menschen und bei den Ungulaten. Bibliotheca medica. Abt. A. Stuttgart. 1907. — Fürstenheim, Kiemengangshautauswüchse mit knorpeligem Gerüst. Jahrbuch der Kinderheilkunde **40**, 248. — Gradenigo, Mißbildungen der Ohrmuschel. Arch. f. Ohrenheilk. **34**, 281. 1893. — Hartmann, Fistula auris congenita und Polyotie. Compt. rend. du IV. Congr. intern. d'otologie. 1889, S. 15. — Haug, Eine überzählige dritte Brustwarze am Ohre. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **16**, 487. 1894. — Hennes, Über angeborene Auswüchse am Halse. Arch. f. Kinderheilk. **9**. 1888. — His, s. Marx. — Heusinger, Hals-Kiemen-Fisteln von noch nicht beobachteter Form. Virchows Archiv **29**. 1864. — Ders., Zu den Halskiemenbogen-Resten. Virchows Archiv **33**. 1865. — Ders., Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. **2**. 1869. — Hunt, Amer. journ. of otol. **7** (nach Gradenigo). — Karewski, Zur Pathologie und Therapie der Fistula colli congenita. Virchows Archiv **133**, 237. 1893. — v. Kostanecki und v. Mielecki, Die angeborenen Kiemenfisteln des Menschen. Virchows Archiv **120**, **121**. 1890. — Krause, in Hertwigs Handbuch der Entwicklungslehre. 1906. — Krebs, Über einen neuen seltenen Fall kongenitaler Knorpelreste am Halse. Diss. Breslau. 1905. — Kümmel, in v. Bergmann und v. Bruhns, Handbuch der prakt. Chirurgie **1**, 340. 1907. — Lannelongue, Traité des Cystes congénitaux. Paris. 1886. — Ders., Bull. et mém. de la soc. de chirurg.



de Paris. 8. 1882. — Ders. u. Menard, Affections congénitales. **1**. 1891 (nach Froehner). — Lejars, s. Froehner. — Lengemann, Beitr. z. klin. Chir. **30**. 1901. — Lesser, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **2**. 1873. — Lossen, s. Buttersack. — Majocchi, L'Ateneo Medico Parmense. **1**, 75. 1887 (nach Gradenigo). Manz, s. Heusinger, Virchows Archiv **33**. — Marx, Die Mißbildungen des Ohres. Schwalbes Morphologie der Mißbildungen. Jena. 1911. — Meckel, Meckels Archiv **36**. 1826. — Muishead, Brit. med. journ. **2**. 1887 (nach Froehner). — Onódi, Sitzungsber. d. Gesellsch. d. Ärzte in Budapest. 1888 (nach Froehner). — Otto, Monstrorum sexcentorum descriptio. 1841. — Ostmann, Die Mißbildungen des äußeren Ohres unter den Schulkindern des Kreises Marburg. Arch. f. Ohrenheilk. **58**, 168. — Peters, Die Pathologie der Kiemenspaltenresiduen. Diss. Rostock. 1909. — Poirier et Retterer, Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris. **3**. 1889. — Rabl, Prager med. Wochenschr. 1886, Nr. 52. — Reverdin et Mayor, Rev. méd. de la Suisse romande **7**. 1887 (nach Froehner). — Rohrer, Über Bildungsanomalien der Ohrmuschel. Tagebl. d. 58. Versamml. Dtsch. Naturforscher u. Ärzte in Straßburg 1885, S. 137. — Roulland, Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris **11** (nach Froehner). — Santesson, Hygieia **15** (nach Froehner). — Schmidt, Zeitschr. f. Tiermed. 1897. — Schultze, Virchows Archiv **20**. 1861. — Schwartze, Pathol. Anat. des Ohres. In Klebs Handb. Berlin. 1878. — Ders., Lehrbuch der chir. Krankheiten des Ohres. Etwa 1884 (nach Rohrer). — Stetter, Die angeborenen und erworbenen Mißbildungen des Ohres. 1898. — Thomson, Edinburgh Monthly Journ. of med. Sc. (Edinburgh med. Journ.) **7**. 1874 (nach Gradenigo). — Tièche, Demonstration: Chondrom. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1914. Nr. 47. (Doppelseitiger Naevus chondrosus am Halse.) — Tillmanns, Allg. Chir. **1**. — Treves, The Lancet. 1887 (nach Froehner). — Tröltsch, Krankheiten des Gehörorgans, in Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten. **5**. 1889. — Urbantschitsch, Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1877. — Virchow, Über Mißbildungen am Ohr und im Bereiche des ersten Kiemenbogens. Virchows Archiv **30**. 1864. — Ders., Ein tiefes aurikulares Dermoid des Halses. Virchows Archiv **35**, 208. 1866. — Volkenrath, Über die branchiogenen Mißbildungen. 1888. — Weinlechner, Chirurg. Kinderkrankheiten, in Gerhardts Handb. der Kinderkrankheiten **6**. 1887. — Wiechmann, Bericht über die . . . angeborenen Mißbildungen des Ohres. Diss. Göttingen. 1912. — Wilde, Prakt. Bemerkungen über Ohrenheilkunde. Übersetzt von Haselberg und Baum. 1855. — Winkler, Demonstration: Polyotie. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1914, Nr. 47. (Rechtsseitiger cervicaler Naevus chondrosus.) — Wyss, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1876. — Zahn, Über kongenitale Knorpelreste am Halse. Virchows Archiv **115**, 47. 1889.



Über Vorkommen und Bedeutung der gehäuften Blutsverwandtschaft der Eltern bei den Dermatosen.

Von

Dr. Hermann Werner Siemens.

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Breslau [Vorstand: Geheimrat Jadassohn].)

Seit Adrian seine viel zitierte Arbeit über die Rolle der elterlichen Konsanguinität in der Ätiologie einiger Dermatosen veröffentlicht hat, ist dieses interessante und bedeutungsvolle Problem von dermatologischer Seite keiner neuen Bearbeitung unterzogen worden. Eine solche erscheint aber um so angebrachter, als sich unsere Kenntnisse über diesen Gegenstand nach zwei Richtungen hin unterdessen bedeutend erweitert haben: 1. wissen wir jetzt, dank den Fortschritten der experimentellen Vererbungsforschung, viel besser Bescheid über den Grund, weshalb die elterliche Blutsverwandtschaft so relativ häufig zum Auftreten von Krankheiten und eben auch von Dermatosen führt, und 2. hat sich die Zahl derjenigen Hautleiden, bei denen die Blutsverwandtschaft diese verhängnisvolle Rolle spielt, nicht unwesentlich vermehrt.

Die phantastischen Befürchtungen und Ideen, welche man früher über die Wirkungen der Inzucht geäußert hat — und sogar jetzt vielfach noch äußert —, haben sich mit fortschreitender Vertiefung unserer vererbungsbiologischen Kenntnisse immer mehr als unbegründet herausgestellt. Es hat sich immer deutlicher gezeigt, daß die geheimnisvollen Gefahren, welche die Verwandtenehe für die Nachkommenschaft heraufbeschwört, sämtlich auf eine unzweideutige Ursache zurückgeführt werden können, nämlich auf das Homozygotwerden recessiver Krankheitsanlagen.

Wir denken uns bekanntlich nicht mehr wie früher jede erbliche Eigenschaft, und somit auch jede erbliche Krankheit von einer entsprechenden Anlage in der Erbmasse abhängig, sondern vielmehr von zwei Anlagen, die zu einem Paar zusammengekoppelt sind. Von beiden Paarlingen entstammt stets der eine vom Vater, der andere von der Mutter. Auch werden sie niemals beide gleichzeitig auf ein Kind vererbt, sondern ein jedes Kind erhält nur den einen von diesen beiden Paarlingen, während es den anderen dazugehörenden wiederum von seinem anderen Elter empfängt. Welcher von beiden Paarlingen auf das Kind übertragen wird, ist allein dem Zufall oder besser: den Gesetzen der



Wahrscheinlichkeit überlassen, so daß also im Durchschnitt die Hälfte der Kinder den einen, die andere Hälfte den anderen Paarling einer bestimmten Erbanlage empfängt.

Welcher von beiden Erbanlagepaarlingen im einzelnen Falle auf das Kind übergeht, könnte uns natürlich gleichgültig sein, wenn die beiden Paarlinge, von denen die Existenz oder Nichtexistenz eines erblichen Merkmals abhängt, immer unter sich gleich wären. Nicht selten sind sie das auch wirklich. In diesem Fall nennen wir das erbliche Merkmal, das auf Grund dieser beiden gleichen Paarlinge entsteht, homozygot, d. h. durch zwei gleiche Anlagenpaarlinge bedingt. Nicht minder häufig liegt aber das Gegenteil vor; dann sprechen wir von Heterozygotie. Ich habe dafür seinerzeit die deutschen Ausdrücke „gleichanlagig" und „verschiedenanlagig" eingeführt.

Ist eine pathologische Erbanlage heterozygot, verschiedenanlagig, so bestehen bezüglich der Manifestation dieser Krankheitsanlage drei Möglichkeiten:

1. Der krankhafte Anlagenpaarling dominiert über den gesunden: das Individuum ist krank.

2. Der gesunde Paarling dominiert über den kranken: das Individuum ist gesund.

3. Der gesunde und der kranke Paarling balancieren sich mehr oder weniger aus: das Individuum bietet eine abortive Form des betreffenden erblich bedingten Leidens dar.

Tausendfältige Erfahrung hat nun gezeigt, daß diese letzte Möglichkeit sich nur recht selten verwirklicht. Praktisch liegen die Dinge fast ausnahmslos so, daß bei dem Zusammentreffen einer krankhaften und einer gesunden Anlage in einem Anlagenpaar das betreffende Individuum entweder wirklich krank oder völlig gesund ist.

Man kann nun die krankhaften Erbanlagen trennen in solche, die bei heterozygotem Vorhandensein eine manifeste Erbkrankheit erzeugen, und in solche, die das nicht vermögen. Treten zwei verschiedene Erbanlagen innerhalb eines Anlagenpaares in Konkurrenz, so bezeichnet man den Anlagenpaarling, welcher dem Exterieur des Individuums seinen Stempel aufdrückt, als den dominanten, den andern als den recessiven. Ich habe für die Worte dominant und recessiv, für die viele irreführende deutsche Bezeichnungen im Gebrauch sind, seinerzeit die Ausdrücke „überdeckend" und „überdeckt bzw. überdeckbar" vorgeschlagen. Diese deutschen Ausdrücke bringen uns auch am besten nahe, um was es sich eigentlich bei dem Phänomen der Dominanz und Recessivität handelt.

Man kann also die erblichen Krankheiten in dominante und recessive einteilen. Sind nun bei einem Individuum beide Anlagen eines bestimmten Anlagenpaars mit irgendeiner Krankheits-

anlage behaftet, so wird dieses (in bezug auf die betreffende Krankheit homozygote) Individuum auch äußerlich krank sein, gleichgültig, ob ein dominantes oder ein recessives Leiden vorliegt. Ist das Leiden dominant, d. h. hat die damit behaftete Anlage die Fähigkeit, ihre andere evtl. gesunde Paarlingsanlage zu überdecken, so wird auch bei Heterozygotie, d. h. bei Verschiedenheit beider Paarlinge, das Individuum die manifeste Krankheit zeigen. Bei dominanten Erbleiden gibt es also in typischen Fällen keine „Latenz" der Erbanlage, und der Typus des Erbgangs bei dominanten Leiden ist deshalb die sog. direkte Vererbung, bei der die Krankheit in ununterbrochener Reihenfolge von den Eltern auf einen Teil der Kinder übergeht. Bei den dominanten Krankheiten ist es deshalb selbstverständlich ganz gleichgültig, ob der damit Behaftete einen gesunden Blutsverwandten heiratet oder einen gesunden Fremden. In jedem Fall muß der äußerlich gesunde Ehepartner auch erbgesund sein, denn die dominante Erbanlage würde, wenn sie vorhanden wäre, sich ja auch beim heterozygot Kranken äußerlich manifestieren; wegen dieser Fähigkeit, den gesunden Erbanlagenpaarling zu überdecken, nennen wir sie ja eben dominant. Bei den typisch dominanten Krankheiten ist es deshalb für die Beschaffenheit der Kinder gleichgültig, ob die Verehelichung mit einem (gesunden) Blutsverwandten oder mit einer gesunden nicht verwandten Person erfolgt. Die Kehrseite davon aber ist, daß sich jede „Blutauffrischung" durch die Ehe mit einer aus einer andern Gegend stammenden gesunden Person als illusorisch erweist. Denn der mit einer dominanten Erbkrankheit heterozygot behaftete Mensch hat die Wahrscheinlichkeit, auf die Hälfte seiner Nachkommen seinen pathologischen Erbanlagenpaarling zu übertragen, und es ist hierfür natürlich völlig gleichgültig, ob sein Ehepartner mit ihm verwandt oder nicht verwandt ist.

Ganz anders liegen die Dinge bei den recessiven Erbkrankheiten. Hier sind die heterozygot kranken Individuen äußerlich gesund, und ein äußerlich krankes Individuum kann nur dann entstehen, wenn zu gleicher Zeit von Vater und Mutter die krankhafte Erbanlage empfangen wird und sich somit zu einem homozygoten Paar krankhafter Erbanlagen vereinigt. Der mit einer recessiven Erbkrankheit Behaftete ist also stets homozygot krank, und jedes seiner Eltern besitzt die gleiche krankhafte Anlage in seiner Erbmasse, wenn auch gewöhnlich in heterozygotem Zustande, und daher unsichtbar, weil äußerlich überdeckt von dem normalen Paarling. Auch die Kinder eines mit einem recessiv erblichen Leiden Behafteten pflegen alle gesund zu sein, denn diese empfangen zwar sämtlich von ihrem kranken Elter einen krankhaften Anlagepaarling, derselbe wird aber, da es sich ja um eine recessive Anlage handelt, von dem gesunden, von dem andern Elter stammenden Paarling überdeckt.



Es ist infolgedessen durchaus nicht mehr „merkwürdig", wie seinerzeit *Adrian* meinte, daß bei dem Xeroderma pigmentosum, welches so häufig bei Geschwistern gefunden wurde, einerseits die Eltern nie an der gleichen Krankheit litten, andererseits Xerodermakranke nie ihr Leiden auf ihre Nachkommenschaft übertrugen. Unter dem neuen Gesichtspunkt, nach dem das Xeroderma ein recessiv erbliches Merkmal darstellt (s. unten), kann man ein anderes Verhalten bezüglich des familiären Auftretens dieser Krankheit gar nicht erwarten.

Bei den recessiv erblichen Krankheiten ist also von Erblichkeit im alten populären Sinne des Wortes, d. h. von einem Vorhandensein gleicher Eigenschaften bei Vorfahren und Nachkommen, *meist nicht das geringste zu konstatieren.* Großeltern, Eltern, Kinder und Enkel der Erkrankten pflegen gesund zu sein. Und es wirft sich deshalb die Frage auf: Woran erkennt man überhaupt, daß man es mit einem erblichen Leiden zu tun hat, wenn doch meist weder unter den Vorfahren noch unter den Nachkommen das gleiche Leiden aufzufinden ist?

Zwei Indizien gibt es, mit deren Hilfe sich das Vorliegen recessiver Vererbung beweisen läßt:

1. *Das gehäufte Auftreten eines Leidens bei Geschwistern*, und zwar in der Art, daß im Durchschnitt ein Viertel der Geschwister affiziert sind.

2. *Das gehäufte Auftreten von Blutsverwandtschaft bei den Eltern* der Affizierten.

Wird eine Krankheit verhältnismäßig häufig bei Geschwistern konstatiert, so ist stets der Verdacht gerechtfertigt, daß es sich um ein recessiv erbliches Leiden handelt. Denn da die (äußerlich gesunden) Eltern eines recessiv Kranken in bezug auf das vorliegende Leiden je einen kranken und einen gesunden Erbanlagenpaarling haben, da beide Eltern also die Erbformel „gesund-krank" haben, so bestehen in bezug auf das Zusammentreffen dieser Anlagenpaarlinge bei der Zeugung folgende vier Möglichkeiten: gesund-gesund, krank-gesund, gesund-krank, krank-krank. Jedes vierte Kind wird also im Durchschnitt zwei gleiche krankhafte Anlagenpaarlinge besitzen und folglich manifest krank sein.

Der statistische Nachweis, daß ein bei Geschwistern gehäuftes Leiden gerade bei durchschnittlich einem Viertel der Kinder angetroffen wird, ist nun allerdings meist enorm schwer oder gar nicht zu erbringen — aus Gründen, auf die ich hier nicht näher eingehen kann. Um so bedeutsamer ist es, daß wir in der Konstatierung einer Häufung der elterlichen Blutsverwandtschaft einen zweiten Weg haben, das Vorliegen recessiver Vererbung nachzuweisen.

Die Gründe dafür, warum gerade Verwandtenehen besonders zur Erzeugung recessiv kranker Individuen neigen, sind leicht einzusehen.





Das recessive Leiden kann ja, da es auf einer homozygoten Erbanlage beruht, nur dann entstehen, wenn zwei Individuen sich vereinigen, welche beide die betreffende recessive Krankheitsanlage in sich bergen. Ist nun die recessive Krankheitsanlage innerhalb einer Bevölkerung sehr wenig verbreitet (und viele der recessiven Erbkrankheiten sind ja entschieden seltene Leiden), so ist die Wahrscheinlichkeit sehr gering, daß jemand, der diese Krankheitsanlage besitzt, als Ehepartner gerade einen Menschen mit der gleichen Anlage antreffen wird. Diese Wahrscheinlichkeit wird dagegen viel größer, wenn er eine Person aus seiner Verwandtschaft heiratet, die von dem gleichen Individuum abstammt, von dem er selbst die betreffende Krankheitsanlage geerbt hat. In dieser äußerst einfachen Tatsache liegt der Grund dafür, daß gewisse Leiden eine besonders hohe statistische Belastung mit Blutsverwandtschaft der Eltern zeigen. Die geheimnisvolle Wirkung der „Inzucht" erweist sich damit als eine einfache und selbstverständliche Folge des Umstandes, daß seltene recessive Krankheitsanlagen in Verwandtenehen eine besonders große Wahrscheinlichkeit haben, zu einem homozygoten Krankheitsanlagenpaar zusammenzutreffen und somit ein homozygot krankes, und folglich manifest krankes Individuum hervorzurufen.

Ist nun eine recessive (überdeckte) Krankheitsanlage an und für sich außerordentlich selten in einer Bevölkerung vorhanden, so wird der damit Behaftete nur dann eine gewisse Aussicht haben, einen Ehepartner mit der gleichen seltenen Krankheitsanlage zu finden, wenn er eine Person aus seiner eigenen Sippe heiratet. Das Zusammentreffen der gleichen Krankheitsanlage in einer Ehe, und damit die Möglichkeit der Erzeugung homozygot kranker Individuen wird also um so ausschließlicher bei Verwandtenheirat gegeben sein, je seltener die betreffende recessive Krankheitsanlage überhaupt gefunden wird. Aus diesem Grunde muß die elterliche Blutsverwandtschaft bei recessiv erblichen Leiden um so stärker in die Erscheinung treten, je seltener das betreffende Leiden überhaupt ist. Dieses Verhältnis, welches sich kurz in dem Satz ausdrückt: „Je seltener das recessiv erbliche Leiden, desto häufiger die Blutsverwandtschaft der Eltern der Befallenen", hat zuerst Fritz Lenz zahlenmäßig zu fassen versucht. Er hat damit das Geheimnis gelüftet, welches bisher über der Tatsache lag, daß bei jeder der Krankheiten, für welche Häufung bei Geschwistern typisch ist, die Konsanguinität der Eltern in einem andern, aber stets konstanten Verhältnis sich vorfindet.

Allgemein ist nahezu jede 100. Ehe eine Ehe zwischen Blutsverwandten (und zwar ist hier nur das Verhältnis Vetter und Base berechnet). Wir müssen also bei statistischen Untersuchungen in jedem Falle fast 1% elterliche Blutsverwandtschaft antreffen. Wie sich bei recessiv



erblichen Krankheiten diese Prozentzahl mit der Seltenheit des Leidens vergrößert, zeigt die Tabelle von Lenz; ich habe in der zweiten Spalte dazu die ungefähre Gesamtzahl der augenblicklichen Fälle des Leidens in Deutschland berechnet (Deutschland ist dabei mit 60 Mill. Einwohnern angesetzt):

Beträgt die Häufigkeit der Träger eines bestimmten recessiven Leidens ...,	so daß sich die Gesamtzahl der mit diesem Leiden Behafteten in Deutschland auf ... beläuft,	dann findet man, daß in ... % der Fälle die Eltern des Behafteten Vetter und Base sind.
1 : 1	60 000 000	1
1 : 2	30 000 000	1
1 : 10	6 000 000	1,2
1 : 100	600 000	1,6
1 : 400	100 000	2,2
1 : 900	66 000	2,9
1 : 1 600	37 000	3,5
1 : 2 500	24 000	4,0
1 : 4 900	12 000	5,1
1 : 10 000	6 000	6,8
1 : 40 000	1 000	12
1 : 90 000	650	16

Natürlich kann man zwischen der Häufigkeit eines recessiv erblichen Leidens und der Häufigkeit der elterlichen Blutsverwandtschaft bei den Behafteten kein absolut strenges, sondern nur ein annäherndes Abhängigkeitsverhältnis erwarten. Denn wenn die Träger einer seltenen Krankheitsanlage alle an einer begrenzten Örtlichkeit leben, würden homozygote, also kranke Individuen häufig auch dann entstehen, wenn keine Vetternheirat vorliegt. Nicht nur die Gesamthäufigkeit einer krankhaften Erbanlage, sondern auch ihre Verteilung innerhalb einer Bevölkerung hat also einen Einfluß auf die Wahrscheinlichkeit, mit der auch außerhalb von konsanguinen Ehen das Leiden in homozygoter Form entstehen kann. Die praktische Bedeutung dieses letzteren Faktors ist aber nicht so groß, daß er den Parallelismus zwischen Seltenheit eines recessiven Erbleidens und Häufigkeit der elterlichen Konsanguinität bei eben diesem Leiden wesentlich stören könnte. Konnte doch Lenz an den Beispielen der Dementia praecox (2,2% elterliche Vetternehen), der idiotypischen Taubstummheit (5,1% elterliche Vetternehen) und der Retinitis pigmentosa (16% elterliche Vetternheiraten) zeigen, daß dieser Parallelismus wenigstens der Größenklasse nach deutlich nachweisbar ist.

Auch in der Dermatologie gibt es Beispiele dafür, daß die Lenzsche Tabelle den Tatsachen im großen und ganzen gerecht wird. Es sind besonders zwei Hautkrankheiten, bei denen die Häufung der elterlichen Blutsverwandtschaft schon lange bekannt ist, das Xeroderma pigmentosum und die Keratosis diffusa maligna oder connata



(auch Ichthyosis congenitalis genannt). Bei beiden Leiden beträgt die Häufigkeit der elterlichen Blutsverwandtschaft etwa 12%; beim Xeroderma nach Bayard 12,5%, Forster 11,4%, Adrian 11,8%, bei der Keratosis diffusa connata nach Adrian 12,1%. Hieraus können wir nun den Schluß ziehen, daß auch die Häufigkeit der beiden Krankheiten ungefähr gleich groß ist[1]). Dem scheint zu widersprechen, daß vom Xeroderma mehr als doppelt so viel Fälle publiziert worden sind als von der Keratosis (vom Xeroderma bis zur Arbeit Adrians 156, von der Keratosis 57 Fälle). Man muß aber demgegenüber bedenken, daß es sich beim Xeroderma um ein Leiden handelt, das viel länger dauert, an dem es wegen seines typischen Polymorphismus viel mehr zu sehen und zu beschreiben gibt, das deshalb viel mehr zur Publikation herausfordert als die diffuse Keratose, die meist in kürzester Frist zum Tode führt und deshalb sicher recht oft gar nicht zur Kenntnis des Arztes oder gar des Spezialisten gelangt. Durch die gleichen Umstände erklärt sich ja auch wohl die Tatsache, daß beim Xeroderma das Auftreten bei Geschwistern häufiger beobachtet wurde als bei der Keratosis diffusa, nämlich in 30% gegen 12% (nach dem Materiale Adrians berechnet). Auch dieser Unterschied kann doch wohl nur in der unbewußten Auslese beim Sammeln des Materials und nicht im Wesen der betreffenden Krankheiten seinen Grund haben, denn da es sich in beiden Fällen um recessive Erbkrankheiten handelt, so muß auch in beiden Fällen erwartungsgemäß im Durchschnitt ein Viertel der Kinder in den in Betracht kommenden Geschwisterschaften behaftet sein. Die Häufigkeit des Auftretens bei Geschwistern im Verhältnis zum solitären Auftreten muß in allen typischen Fällen recessiver Erbkrankheiten gleich groß sein, da sie im wesentlichen nur von der durchschnittlichen Kinderzahl der betreffenden Bevölkerung überhaupt abhängig ist.

Ist eine (pathologische oder normale) Eigenschaft, von der man vermutet, daß sie recessiv erblich ist, an und für sich häufig (wie z. B. die blaue Augenfarbe), so wird es unmöglich sein, den Nachweis der recessiven Erblichkeit durch den Nachweis einer gehäuften elterlichen Konsanguinität zu erbringen. Bei seltenen Eigenschaften dagegen ist diese Art der Beweisführung nach zwei Seiten hin bindend: 1. Finden wir bei einem einigermaßen größeren Material keine elterliche Konsanguinitätshäufung, so ist recessive Erblichkeit ausgeschlossen; 2. finden wir eine sichere Vermehrung der elterlichen Blutsverwandtschaft, so liegt auf alle Fälle recessive Erblichkeit vor, denn es ist keine andere Erscheinung bekannt, die gesetzmäßig mit einer Erhöhung der elterlichen Blutsverwandtschaft verbunden wäre.

[1]) Allerdings muß dazu bemerkt werden, daß das Gesamtmaterial bei der Keratosis diffusa eigentlich zahlenmäßig zu gering und infolgedessen der mittlere Fehler zu groß ist, um sichere Berechnungen zu ermöglichen.

Vor allem muß betont werden, daß wir auch keine Folge der Blutsverwandtschaft, der sog. Inzucht kennen, die auf etwas anderem als auf der Homozygotisierung und somit der Manifestierung recessiver Erbanlagen beruhte. Die sog. „Degeneration durch Inzucht" ist (soweit damit nicht einfach das Offenbarwerden recessiver Krankheitsanlagen gemeint ist) teils eine Ausgeburt der Phantasie, teils beruht sie auf Dingen, die mit Erblichkeit nichts zu tun haben (infolgedessen nur vorübergehender Natur sind) und nur bei krassester Inzucht durch mehrere Generationen hindurch gefunden werden konnten, also für den Menschen der Gegenwart in keiner Weise mehr praktisch in Betracht kommen.

Die Inzucht kann, seit sich durch die experimentelle Vererbungsforschung unsere tatsächlichen Kenntnisse über die Genese der Lebewesen so stark vermehrt haben, auch nicht mehr für das Neuentstehen krankhafter Erbanlagen verantwortlich gemacht werden. Wenn uns auch durch die genauere Erforschung der Erbanlagen und ihrer Vererbungsart die Ursache der erblichen Krankheit besser bekannt geworden ist, so ist doch die Ursache der erblichen Krankheitsanlage noch in tiefes Dunkel gehüllt. Dieses Problem des Neuauftretens von Erbanlagen, das sog. Problem der Idiokinese, der Änderung des Idiotypus, kann hier nicht näher dargelegt werden. Aber so unbekannt uns die idiokinetischen, d. h. die das Erbbild ändernden Faktoren im großen und ganzen noch sind: so viel kann doch mit Bestimmtheit gesagt werden, daß uns keinerlei Beobachtungen zu der Annahme berechtigen, die Inzucht könne als idiokinetischer Faktor wirken. Durch die Inzucht wird nichts Neues geschaffen, es wird nur etwas überdeckt Vorhandenes manifest.

Die sicher konstatierte Vermehrung der elterlichen Blutsverwandtschaft bei einer Krankheit beweist also das Vorliegen recessiver Erblichkeit. Somit muß als bewiesen gelten, daß auch das Xeroderma und die Keratosis diffusa connata, eben weil bei ihnen die Blutsverwandtschaft der Eltern vermehrt ist, recessiv-erbliche Krankheiten sind, d. h. die eigentliche Ursache dieser Leiden ist in einer Variation des Idiotypus (des Erbbildes) zu finden, welche nur bei homozygotem Vorhandensein manifest wird. Hiermit darf die individuelle Ätiologie als geklärt betrachtet werden. Die Richtigkeit dieser Anschauung wird noch dadurch unterstrichen, daß auch das Verhältnis der Seltenheit dieser Krankheiten zu der Häufigkeit der elterlichen Blutsverwandtschaft im großen ganzen (und wie gesagt, kann es sich hier ja nur um Annäherungswerte handeln) der von Lenz aufgestellten Tabelle entspricht. Beide Leiden sind — darüber kann kein Zweifel herrschen — enorm selten, das Xeroderma vielleicht noch seltener als die Keratose. Sie dürften ihrer Häufigkeit nach vielleicht annähernd auf die gleiche Linie



zu stellen sein mit der Pigmentatrophie der Retina. Bei dieser hat man in etwa 16% der Fälle elterliche Vetternschaft gefunden, was einer Häufigkeit von 1 : 90 000 oder etwa 650 Fällen in Deutschland zu entsprechen hätte. Diese Zahl kann für die Retinitis pigmentosa wohl ebensogut stimmen, wie für die in Rede stehenden Hautkrankheiten. Allerdings haben wir bei den beiden Dermatosen nur 12% elterliche Blutsverwandtschaft, also noch weniger, etwa 10% elterliche Vetternschaft berechnen können. Doch ist diese Zahl sicher zu klein; denn bei der Berechnung dieser Prozentzahl sind die Fälle als negativ (Eltern nicht blutsverwandt) mitgezählt, bei denen die Frage nach der Konsanguinität überhaupt unterblieben ist, und man darf doch mit Recht vermuten, daß unter diesen noch manche konsanguine Ehe angetroffen worden wäre.

Der Keratosis diffusa connata müssen wir die Erythrodermie ichthyosiforme congénitale anschließen, die vielfach auch als atypische bzw. abgeschwächte Form der Ichthyosis congenita aufgefaßt wird. Die ätiologische Betrachtung zeigt, daß diese Auffassung manches für sich hat. Denn in den etwa 42 (primär ermittelten) Fällen von ichthyosiformer Erythrodermie, die Bruhns zusammengestellt hat, findet sich 7 mal die gleiche Erkrankung bei Geschwistern (Elliot, Jadassohn [2 Fälle], Heuß, Munnich, Rasch, Rona) und 4 mal Vetternschaft der Eltern (Brocq et Fernet, Caspary[1]), Jadassohn [2 Fälle]), also in 9,5% der Fälle. Das ist fast genau dieselbe Zahl, die wir bei der Ichthyosis congenita gefunden hatten. Freilich haben genauere Berechnungen der prozentualen Verhältnisse hier nicht viel Wert, da die Zahl der Fälle noch so klein ist, da auch hier die Autoren die Frage nach der elterlichen Blutsverwandtschaft meist gar nicht gestellt haben, und da die Diagnose in manchem Einzelfall zweifelhaft blieb. Besonders dieser letzte Punkt legt die Vermutung nahe, daß nicht jeder zur Erythrodermie ichthyosiforme gerechnete Fall auch wirklich ätiologisch hierher gehört; für das Gros der Fälle kann es aber nach dem Gesagten wohl nicht zweifelhaft sein, daß wir es mit einer recessiv erblichen Krankheit zu tun haben. Mit dieser Erkenntnis tritt der Streit um die Frage, ob Ichthyosis congenita und Ichthyosis vulgaris nur verschiedene Formen des gleichen Prozesses oder wesensverschiedene Dinge sind, in eine neue Phase: wir beginnen nunmehr durch Erforschung der Ätiologie dieser Leiden den Grad ihrer Wesensverwandtschaft aufzudecken.

Méneau lehrte, daß die Ichthyosis congenita und die Ichthyosis vulgaris im Grunde ihres Wesens die gleichen, durch viele Zwischenstufen verbundene Prozesse seien. Brandweiner, der Méneaus Anschauung teilt, führt sogar für sie ins Feld, daß bei beiden Leiden das

[1]) Dieser Fall ist allerdings der gleiche, den Adrian schon bei der Ichthyosis congenita mitgezählt hat.



Moment der Heredität in gleicher Weise wirksam sei. Wie uns eine nähere Betrachtung der Erblichkeitsverhältnisse der Ichthyosen lehrt, ist aber gerade dies nicht zutreffend: Durch die Erkenntnis, daß die Erythrodermie ichthyosiforme congénitale zum mindesten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auf einer recessiven Krankheitsanlage beruht, rückt sie der Ichthyosis congenita ätiologisch sehr nahe, und sie hört auf, ein „Bindeglied" zwischen dieser Krankheit und der Ichthyosis vulgaris zu bilden. Denn bei der Ichthyosis vulgaris kann recessive Vererbung höchstens bei einer Minderzahl der Fälle als ätiologisches Moment in Betracht kommen; hiervon wird weiter unten noch kurz die Rede sein.

Sehr interessant ist, daß auch bei Kälbern ein der Keratosis diffusa congenita des Menschen analoges Krankheitsbild beobachtet ist, und daß man auch hier Grund hat, das Vorliegen einer recessiven Erbkrankheit anzunehmen. Liebreich beobachtete vier mit diesem Leiden behaftete Kälber, je zwei aus einer Kuh, die alle vier von dem gleichen Stier erzeugt waren. Es ist sehr zu bedauern, daß damals die Erblichkeit dieses seltenen Leidens nicht durch systematische Kreuzungsexperimente erforscht werden konnte. Auch die evtl. Verwandtschaft des Stieres mit den beiden betreffenden Kühen hätte einer genaueren Untersuchung bedurft.

Eine weitere Dermatose, die wenigstens in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als recessive Erbkrankheit gebucht werden muß, ist der Albinismus universalis. Daß von diesem Leiden besonders oft Geschwister befallen werden, und die Eltern besonders oft blutsverwandt sind, ist seit langem bekannt. Wie wir gesehen hatten, genügen aber diese beiden Tatsachen zu dem Nachweis, daß recessive Erblichkeit vorliegt. Immerhin wären freilich exakte Zahlen von großem Interesse. Es ist jedoch beim Albinismus noch viel schwieriger als beim Xeroderma und der Keratosis congenita, die Tatsachen statistisch zu erfassen, vor allem deshalb, weil dieses Krankheitsbild klinisch nicht so scharf abgegrenzt ist, wie die genannten beiden Leiden. Ungefähr aber dürfte wohl die Angabe Pearsons richtig sein, der für Europa eine Häufigkeit der Albinos von 1 : 20 000 bis 1 : 30 000 berechnet hat. Dies würde heißen, daß es in Deutschland etwa 3000 albinotische Individuen gibt. Hiernach müßte man erwarten, daß die Albinos in etwa 10% der Fälle aus Vetternheiraten hervorgegangen sind. Davenport fand allerdings für Nordamerika in 33% der Fälle elterliche Blutsverwandtschaft bei einer Häufigkeit der Albinos von 1 : 10 000. Diese Angaben stimmen mit den vorhergenannten und auch mit den Daten der Lenzschen Tabelle nicht gut überein. Erst die Zukunft wird uns bei besserer statistischer Erfassung des Materials lehren, welche von den genannten Zahlen die Verhältnisse der Wirklichkeit am besten wiederspiegelt. Soviel läßt sich



jedoch aus diesen Berechnungen schon jetzt ersehen, daß wir in der Tat (wie schon oben vermutet) beim Xeroderma und bei der Keratosis diffusa maligna in mehr als 10% der Fälle elterliche Vetternheiraten, und folglich in mehr als 12% der Fälle elterliche Verwandtenheiraten erwarten müssen; denn diese beiden Dermatosen dürfen doch wohl sicher für ein gut Teil seltner gelten als der Albinismus, bei dem vermutlich schon in ca. 10—25% elterliche Vetternheirat festzustellen ist. Auch auf diesem Wege kommt man also zu der Ansicht, daß die von Adrian u. a. gefundenen 12% Verwandtenehen beim Xeroderma und bei der Keratosis diffusa hinter der Wirklichkeit noch um ein wesentliches zurückbleiben.

Daß der Albinismus universalis eine recessive Erbkrankheit ist, mußte man auch schon deshalb vermuten, weil sich der Albinismus der Haustiere ebenso verhält. Freilich ist das nur ein Analogieschluß mit keiner unbedingten Gültigkeit. Denn der Albinismus des Menschen pflegt im Gegensatz zu dem der Tiere, wie schon erwähnt, viele Übergänge zu zeigen und vor allem auch mit gesetzmäßiger Häufigkeit Kombinationen mit Störungen der Augen (Nystagmus, Refraktionsanomalien, Astigmatismus, Schwachsichtigkeit) und des Nervensystems, vielleicht auch mit einer erhöhten Disposition verschiedenartigsten Krankheiten gegenüber aufzuweisen. Nur bei Katzen sind gewisse Formen des Albinismus mit Taubheit verbunden, auch findet man bei den Albinos dieser Tiere verschiedene Grade von Irispigmentierung.

Wir hatten oben ausgeführt, daß es zwei Indizien gibt, mit denen sich das Vorliegen recessiver Vererbung beweisen läßt: Befallensein von durchschnittlich jedem vierten Kinde einer Geschwisterschaft und Häufung der elterlichen Blutsverwandtschaft. Es gibt aber noch ein drittes, praktisch wichtiges Zeichen dafür, daß in einem Falle eine recessiv erbliche Krankheit vorliegt: wenn nämlich zwei mit einem recessiv erblichen Leiden behaftete Individuen sich heiraten, müssen ihre sämtlichen Kinder gleichfalls behaftet sein. Der Grund für diese Erscheinung folgt aus den Gesetzen der Vererbung: da bei recessiv Kranken stets beide Paarlinge der betreffenden Erbanlage pathologisch sind, so können sie ihren Kindern nur eine pathologische Erbanlage übermitteln; erhalten aber die Kinder von beiden Eltern je einen pathologischen Anlagepaarling, so sind sie in bezug auf das betreffende Leiden wiederum homozygot krank, und folglich auch manifest krank wie die Eltern.

Bei sehr vielen recessiven Erbkrankheiten werden wir aber niemals die Möglichkeit haben, diese Erscheinung als Beweismittel der recessiven Erblichkeit zu verwerten, weil wir Ehen von Behafteten untereinander nicht antreffen werden. Das gilt z. B. für das Xeroderma und die Kera-



tosis diffusa connata, denn die mit diesen Krankheiten Behafteten kommen kaum jemals in die Lage, Nachkommenschaft zu erzeugen, da sie ja größtenteils oder gar ausnahmslos vor Erlangung der Geschlechtsreife sterben. Manche Autoren sind deshalb der Meinung, daß diese Leiden nicht erblich sein könnten, und in mehreren der gebräuchlichsten deutschen Lehrbücher der Dermatologie findet sich bei der Keratosis diffusa congenita bemerkt, daß wegen des frühzeitigen Todes der Befallenen von Vererbung „natürlich keine Rede sein kann". Wie ich oben dargelegt hatte, verträgt sich aber die recessive Vererbung durchaus mit einem frühzeitigen Absterben aller Befallenen. Die Weitervererbung der krankhaften Anlage erfolgt eben durch die äußerlich gesunden Heterozygoten.

Die Ehe zwischen zwei Befallenen, die bei Xeroderma und Keratosis diffusa so gut wie unmöglich ist, wurde aber bei Albinismus mehrfach beobachtet. Nach Davenport stammen aus solchen Ehen stets ausschließlich Albinos. Auch dies wäre also ein Beweis dafür, daß der Albinismus ein recessiv erbliches Merkmal ist. Aber selbst wenn die Davenportsche Beobachtung nicht allgemeingültig wäre, darf man das nicht als einen Gegenbeweis auffassen. Denn der Albinismus universalis des Menschen ist, wie seine Übergänge zum Normalen und seine Korrelation zu anderen pathologischen Zuständen beweisen, keine ätiologische Einheit. Es gibt angeborene menschliche Albinos, die im Laufe des Lebens nachdunkeln. In anderen Fällen ist klinisch der Albinismus offenkundig, aber die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß Pigment vorhanden ist. Der Pigmentmangel kann die Haut oder das Haar oder die Iris sowohl allein, wie auch in den verschiedensten Kombinationen betreffen. Der Albinismus kann also einmal vollständig oder unvollständig sein in dem Sinne, daß die albinotischen Organe doch noch etwas Pigment enthalten oder in dem anderen Sinne, daß neben den pigmentlosen Stellen noch pigmenthaltige vorhanden sind. Diese letztere Art von unvollständigem Albinismus führt (klinisch) unmittelbar über zu der sog. Scheckung, Albinismus partialis oder localisatus, der gleichfalls nicht selten beim Menschen, angeblich besonders häufig bei Negern, beobachtet worden ist, und der sich auffallenderweise in der Mehrzahl der Fälle als ein dominant erbliches Merkmal erweist. Die Vielgestaltigkeit des menschlichen Albinismus ist aus diesen Gründen so groß, daß Pearson, Nettleship und Usher gemeint haben, es sei kaum möglich, zwei Albinos zu finden, die einander vollständig gleichen. Dazu kommt noch die große Schwierigkeit, die es macht, bei sehr pigmentarmen Völkern, wie Norwegern, Friesen, Engländern den Albinismus gegen das Normale abzugrenzen; hier kann die Diagnose schließlich nur noch mit Hinsicht auf die begleitenden Augenanomalien, besonders den Nystagmus, gesichert werden.



Wenn also auch gewiß nicht jede Form von (klinischem) Albinismus universalis auf der gleichen recessiven Erbanlage beruht, so gilt das doch nach dem Gesagten mit Sicherheit für die Mehrzahl der Fälle. Das albinotische Individuum besitzt folglich ein Erbanlagenpaar, welches die Entfaltung der sonstigen Pigmentierungsanlagen unterdrückt oder, was das wahrscheinlichere ist: die nichtalbinotischen Individuen besitzen eine Erbanlage, die die Manifestierung spezieller Pigmentierungsanlagen überhaupt erst möglich macht, und bei den Albinos fehlt diese Grundanlage für Farbe homozygot, d. h. in beiden Paarlingen des betreffenden Erbanlagenpaars. Wenn diese Grundanlage für Farbe fehlt, können natürlich trotzdem andere spezielle Pigmentierungsanlagen (für besondere Farben, für die Verteilung dieser Farben usw.) vorhanden sein; sie können aber an dem Individuum nicht in die Erscheinung treten. Daß dies keine bloße Hypothese ist, beweisen zahllose Experimente an Tieren. Auch für menschliche Albinos ist es erwiesen, daß sie trotz ihres Albinus latente Pigmentanlagen mit sich führen können. Bekannt ist der Fall eines Engländers, der eine albinotische Negerin heiratete und mit dieser zwei Kinder erzeugte, welche nicht etwa weiß wie beide Eltern, sondern Mulatten waren. Die Reproduktion eines Ölbildes, das diese Familie darstellt, findet sich in der Naevusarbeit von Meirowsky.

Dem Albinismus müssen wir den Rutilismus anreihen, wenngleich derselbe wohl kaum noch zu den Krankheiten gerechnet werden darf. Nach Davenport ist das rote Pigment recessiv gegenüber dem braunen. Auch Hammer kommt zu dem Urteil, daß der rote Farbstoff wohl recessiv sei gegenüber dem schwarzen. Eine nachweisbare Vermehrung der Blutsverwandtschaft werden wir bei den Eltern der Rothaarigen freilich trotzdem nicht finden, weil der Rutilismus viel zu häufig ist, als daß er mit diesem Phänomen verbunden sein könnte, das ja geradezu als ein „Seltenheitssymptom bei recessiven Merkmalen" bezeichnet werden kann.

Es gibt aber noch eine Dermatose, von der ich es für sicher halte, daß sie ein recessiv erbliches Merkmal darstellt: das ist die Epidermolysis bullosa dystrophica. Von diesem Gesichtspunkt aus ist diese Krankheit allerdings bisher noch nie betrachtet worden. Adrian erwähnt nur kurz, daß in einzelnen Fällen Blutsverwandtschaft der Eltern angegeben sei, zählt das Leiden aber nicht zu denen, bei welchen die Konsanguinität als ätiologisches Moment in Betracht kommt. Dies ist verständlich, weil Adrian die Epidermolysis simplex von der dystrophica nicht zu trennen sucht. Tut man das aber, und betrachtet man von diesem Standpunkt aus die Zusammenstellung, die Sakaguchi von den bisher publizierten Epidermolysisfällen gemacht hat, so wird man finden, daß bei der dystrophischen Epidermolyse die Häufung



unter Geschwistern einerseits und die Blutsverwandtschaft der Eltern andererseits so deutlich in die Erscheinung tritt, daß über die recessiv erbliche Natur dieses Leidens kein Zweifel mehr herrschen kann. Eine Nennung von genauen Prozentzahlen ist hier jedoch deshalb noch unmöglicher als selbst beim Albinismus, weil die Sicherung der Diagnose, besonders die Abgrenzung der dominant erblichen Epidermolysis simplex gegenüber, noch größere Schwierigkeiten bereitet, zumal es sicher einzelne Fälle gibt, die klinisch der Epidermolysis dystrophica zugehören, aber nicht auf einer recessiven Erbanlage beruhen und daher ätiologisch mit dem Gros der Fälle nichts zu tun haben. Andererseits machen natürlich gerade diese schwierigen Verhältnisse die Epidermolysis zu einem vererbungsbiologisch besonders interessanten und prinzipiell bedeutsamen Krankheitsbild; ich hoffe, in einiger Zeit ausführlicher über die Vererbung dieser Dermatose berichten zu können.

Vorläufig möchte ich nur kurz die Zahlen mitteilen, die sich aus der Bearbeitung der von Sakaguchi zusammengestellten Fälle ergeben. Die Epidermolysis simplex ist bekanntlich im wesentlichen ein dominant erbliches Leiden; diese Tatsache hat Hammer auf dem 10. Kongreß der deutschen dermatologischen Gesellschaft 1908 ausführlicher dargelegt. Es gibt aber Fälle von Epidermolysis, die anderen Vererbungsmodi folgen; der von Mendes da Costa publizierte Fall z. B. vererbt sich recessiv-geschlechtsbegrenzt. Will man nun herausbekommen, ob in dem Gesamtmaterial der Epidermolysisfälle auch einfach recessive Formen vorkommen, so wählt man am besten zwei Wege: 1. man stellt die Fälle zusammen, in denen das Leiden bei Geschwistern in einer sonst nicht behafteten Familie auftritt, und untersucht diese Fälle auf Häufigkeit der elterlichen Blutsverwandtschaft; 2. man stellt die Fälle mit elterlicher Blutsverwandtschaft zusammen und untersucht auf Häufung bei Geschwistern. Bei der Epidermolyse finden wir nun 20 Fälle, in denen das Leiden bei Geschwistern auftritt, ohne daß sonstige Familienglieder befallen sind; es sind dies die Fälle: Balzer et Fouquet, Bettmann, Bosellini, Fox Colcott, Hermann, Herzfeld, Hoffmann, Legg Wickham, Linser, Marshall, Petrini de Galatz, Savil, Stainer, Varga, Wende, Wolff, und die von Sakaguchi referierten japanischen Fälle VI, VII, X, XIV. Unter diesen 20 Fällen, die, wenn es überhaupt recessive Epidermolysisformen gibt, eine scharfe diesbezügliche Auslese darstellen müssen, finden wir nun dreimal die Angabe, daß Konsanguinität der Eltern vorliegt, nämlich in den Fällen von Bettmann, Hoffmann und Wende. Dies würde bedeuten, daß in 15% der Fälle Konsanguinität der Eltern angegeben ist. Das Ergebnis ist also ein ganz ähnliches wie bei der Ichthyosis congenita, bei der unter 57 Fällen sechsmal die Angabe der elterlichen Blutsverwandtschaft gemacht war, nur daß bei der Epider-



molysis die Gesamtzahl leider noch kleiner und folglich der wahrscheinliche Fehler bei der statistischen Berechnung noch größer ist. Wenn man aber bedenkt, daß in den allermeisten Fällen gar keine Angaben bezüglich der elterlichen Blutsverwandtschaft gemacht worden sind, daß also offenbar fast durchgehend überhaupt versäumt wurde, die Frage nach der elterlichen Blutsverwandtschaft zu stellen, so gewinnen die drei positiven Angaben unter den 20 Fällen an Bedeutung; und es gilt hier das gleiche, was schon bei der Keratosis diffusa connata und dem Xeroderma hervorgehoben wurde: die Häufung der elterlichen Blutsverwandtschaft würde sich wahrscheinlich als eine sehr viel größere erweisen, wenn man nur solche Fälle verwerten könnte, bei denen dieser Punkt Gegenstand einer genauen Erkundigung gewesen ist. Zu solchem Vorgehen wird hoffentlich in einer späteren Zeit einmal ausreichendes Material vorliegen.

Beschreiten wir nun den zweiten der beiden oben bezeichneten Wege, und stellen wir die Frage, wie es sich mit der Krankheitshäufung unter Geschwistern bei allen solchen Epidermolysisfällen verhält, bei denen Konsanguinität der Eltern festgestellt werden konnte, so finden wir, daß bisher in jedem Fall, in dem Epidermolysiskranke nachweisbar blutsverwandte Eltern hatten, auch Häufung des Leidens unter Geschwistern anzutreffen war; denn bisher wurde elterliche Blutsverwandtschaft nur in den schon angeführten Fällen von Bettmann, Hoffmann und Wende gefunden[1]). Auch dies ist also ein eindrucksvolles Indizium dafür, daß es sich bei den von uns ausgelesenen Epidermolysisfällen tatsächlich um ein recessiv erbliches Leiden handelt. Andererseits legt der Umstand, daß elterliche Blutsverwandtschaft nur in solchen Fällen gefunden wurde, in denen mehrere Geschwister erkrankt waren, den Verdacht nahe, daß die Autoren nur in solchen Fällen daran gedacht haben, sich nach dem eventuellen Vorhandensein der Konsanguinität zu erkundigen. Hierdurch gewinnen wir aber einen neuen Anhaltspunkt für die oben ausgesprochene Vermutung, daß bei den solitären Fällen meist einfach vergessen worden ist, die Anamnese auf die Frage nach der elterlichen Blutsverwandtschaft auszudehnen[2]).

[1]) Sakaguchi erwähnt allerdings noch elterliche Konsanguinität in einem vierten Falle, nämlich in dem Fall von Besnier. Ich habe aber in der Originalarbeit von Besnier weder über die Konsanguinität noch über familiäres Auftreten irgendwelche Angaben gefunden.

[2]) Anmerkung nach Fertigstellung der Arbeit: Nachträglich finde ich, daß auch in dem Fall von Hoffmann — im Gegensatz zu Sakaguchis Angabe — von elterlicher Blutsverwandtschaft kein Wort erwähnt ist. Trotzdem kommen wir bei der Epidermolysis bullosa dystrophica immer noch auf 10% Blutsverwandtschaft der Eltern; bei der Kleinheit des Materials besagt jedoch diese Zahl wegen der Größe des wahrscheinlichen Fehlers sehr wenig. Es liegt also bei der Epidermolysis bullosa dystrophica ein ganz ähnlicher Fall vor wie bei der Ectopia lentis et pupillae. Denn auch bei diesem Leiden muß man, wie

Diejenigen Epidermolysisfälle, die bei Geschwistern auftreten unter Freisein aller sonstigen Familienmitglieder, bilden also im wesentlichen eine ätiologisch einheitliche Gruppe, insofern als es sich bei diesen Fällen um ein recessiv erbliches Leiden handelt. Freilich müssen dann auch von den solitären Epidermolysisfällen eine größere Anzahl in diese Gruppe hineingehören, denn ein recessives Leiden muß ja, besonders in kleineren Geschwisterschaften, immer auch in Form solitärer Fälle auftreten. Um nun die recessiv erblichen Epidermolysen aus dem Gros der Fälle auszusondern, suchte ich festzustellen, ob die 20 oben bezeichneten Fälle auch klinisch eine Einheit bilden. Dabei zeigte sich, daß alle diese Fälle zu der sog. dystrophischen Form der Epidermolyse gehören. Narben sind in 6 Fällen angegeben, Befallensein der Schleimhäute in 9 Fällen, Befallensein der Nägel in 17 Fällen (davon 8 ohne Schleimhauterkrankung oder Narben). Es ist nun auffallend, daß gerade die Nageldystrophie so durchgehends angetroffen wird; denn bei den übrigbleibenden 3 Fällen sind über die Nägel keinerlei Angaben gemacht, so daß auch hier möglicherweise unguale Dystrophien bestanden haben (Fall VII und XIV der japanischen Fälle, Demonstration von Varga). Ich mußte deshalb zu dem Schluß kommen, daß die Nageldystrophie das bei weitem konstanteste Begleitsymptom der recessiv erblichen Epidermolysis ist, und ich zählte deshalb aus, wie oft die Nageldystrophie bisher gefunden wurde 1. in solitären Fällen, 2. in Fällen mit Geschwistererkrankung und 3. in Fällen, bei denen eine dem dominanten Typus mehr oder weniger ähnelnde Vererbung festzustellen war. In dem Material Sakaguchis gibt es nun 44 solitäre Fälle mit Nageldystrophie. Da wir 17 ebensolche Fälle von Auftreten bei Geschwistern hatten, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß die 44 solitären Fälle sämtlich oder überwiegend der recessiv erblichen Epidermolyse zuzuzählen sind; denn bei der Keratosis diffusa und beim Xeroderma war das Verhältnis der solitären Fälle zu denen mit Geschwistererkrankungen noch größer.

Wir können also aus dem großen Syndrom „Epidermolysis bullosa traumatica" zwei ätiologisch einheitliche Untergruppen aussondern, für die ich die Bezeichnungen Epidermolysis (bullosa hereditaria)

---

ich an anderer Stelle gezeigt habe, eine recessive Krankheitsanlage als Ursache annehmen, trotzdem auch hier der Nachweis gehäufter elterlicher Blutsverwandtschaft wegen des zu geringen bisher vorliegenden Beobachtungsmaterials noch nicht erbracht werden konnte. Bei der Epidermolysis freilich liegen die Verhältnisse insofern günstiger, als man unter Berücksichtigung der japanischen Fälle eine Häufung der elterlichen Blutsverwandtschaft doch wohl behaupten kann. Denn in den vier von Sakaguchi selbst beobachteten Fällen, die offenbar sämtlich der dystrophischen, recessiv-erblichen Epidermolysis angehören, lag jedesmal elterliche Vetternschaft vor. Unter Mitberücksichtigung dieser neuen japanischen Fälle ist also die Häufung der elterlichen Blutsverwandtschaft bei der dystrophischen Epidermolysis augenfällig.



dominans und Epidermolysis (bullosa hereditaria) recessiva in Vorschlag bringe. Diese ätiologisch abgegrenzten Gruppen decken sich in ziemlich weitgehendem Maße, aber keineswegs vollständig mit den klinisch abgrenzbaren Typen der Epidermolysis simplex und der Epidermolysis dystrophica. Als besonderes Resultat dieser Betrachtungsweise hat sich ergeben, daß das konstanteste Symptom der Epidermolysis (bullosa dystrophica hereditaria) recessiva die Dystrophie der Nägel darstellt.

Daß die Übereinstimmung der ätiologisch abgegrenzten Gruppen mit den klinisch abgrenzbaren keineswegs eine vollständige ist, sagte ich schon. Es würde mich hier viel zu weit führen, wollte ich nach dieser Richtung hin die Epidermolysis dominans einer Betrachtung unterziehen. Dagegen möchte ich bezüglich der Epidermolysis recessiva noch bemerken, daß ich unter den Epidermolysisfällen mit Nageldystrophie 14 Fälle gefunden habe, bei denen, abgesehen von dem Probanden (und eventuell seinen Geschwistern), noch andere Familienmitglieder erkrankt sind, so daß hier eine dominante Erblichkeit des Leidens in den einzelnen Fällen mit mehr oder weniger großer Deutlichkeit in die Erscheinung tritt. Trotzdem bleibt aber der Satz bestehen, daß die Epidermolysis bullosa dystrophica bzw. die Epidermolysis bullosa cum dystrophia unguium — wenn auch nur größtenteils — sich mit der Epidermolysis recessiva deckt, also ein recessiv erbliches Leiden darstellt.

Den genannten Dermatosen, die ausschließlich oder in der Mehrzahl ihrer Fälle recessive Erbkrankheiten darstellen, reihen sich einige andere an, bei denen wir Gründe haben, eine gleiche Ätiologie zu vermuten, aber aus Mangel an Material nichts Sicheres sagen können. Der Mangel an verwendbarem Material ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, daß bisher sehr wenig auf die Blutsverwandtschaft der Eltern geachtet wurde. Wenn die Zukunft hier Wandel schafft, dann dürfte sich noch manches seltene Hautleiden als ein recessives Erbmerkmal herausstellen, so daß dann wohl das Wort Adrians nicht mehr in dem Maße wie bisher zutreffen wird, nach dem die Konsanguinität der Eltern in der Dermatologie durchaus nicht dieselbe Rolle spielt wie in der Ophthalmologie, Psychiatrie und Neurologie.

Es wird also in Zukunft unsere Aufgabe sein, bei allen denjenigen Dermatosen mit besonderer Sorgfalt auf Häufung in Geschwisterschaften und Blutsverwandtschaft der Eltern zu achten, bei denen entsprechende Beobachtungen schon gelegentlich gemacht wurden. Denn bei allen diesen Leiden ist der Verdacht gerechtfertigt, daß es sich um rezessive Idiodermatosen (Erb-Hautkrankheiten) handle. Von den Leiden, die nach dieser Richtung hin einer genaueren Erforschung bedürfen, möchte ich die wichtigsten aufzählen.



Scheinbar ganz ähnlich wie bei der Epidermolysis bullosa liegen die Verhältnisse beim Keratoma palmare et plantare. Auch hier treten zwar die dominant vererbenden Fälle besonders auffällig hervor, doch gibt es daneben solitäre Keratomfälle, sowie solche bei Geschwistern, und Jadassohn fand in zwei derartigen Fällen (von denen der eine nicht veröffentlicht ist) Vetternschaft der Eltern. Auch bei diesen Leiden muß also in Zukunft sorgfältiger auf Geschwistererkrankungen und elterliche Blutsverwandtschaft geachtet werden.

Ähnliches gilt auch für die Ichthyosis vulgaris. Für dieses Leiden wurde von Thibierge eine erhöhte Belastung mit elterlicher Blutsverwandtschaft angenommen. Der Beweis für diese Annahme steht jedoch noch aus. Nach Gaßmann findet man in einem Viertel der Fälle von Ichthyosis vulgaris das gleiche Leiden bei Vorfahren und Nachkommen, in einem weiteren Fünftel nur bei Geschwistern, bei dem Rest solitär. Recessive Vererbung kommt also offenbar höchstens für einen Teil der Ichthyosis-vulgaris-Fälle in Betracht.

Dasselbe wäre möglich beim Albinismus partialis, wenngleich die Mehrzahl der Fälle, die dieses Leiden darbieten, offensichtlich zu den dominanten Idiodermatosen zu rechnen sind.

Auch bei der von Bloch beschriebenen, mit hochgradiger Glykosurie verbundenen Acanthosis nigricans juvenilis bei zwei Geschwistern könnte es sich um ein recessiv erbliches Leiden handeln.

Von der Hydroa solare (Hydroa aestivale, varioliforme) wird mehrfach angegeben, daß sie bei Geschwistern gefunden sei. Anderson beobachtete sie bei zwei Brüdern, die an Hämatoporphyrinurie litten. Der einzige diagnostisch sichere Fall, den ich sah (in der Münchener Universitäts-Hautklinik) war ein einziges Kind, dessen Eltern nicht verwandt waren.

Auch bei einigen benignen Tumoren ist das Auftreten bei Geschwistern so auffällig, daß man an die Möglichkeit recessiver Vererbung denken muß. Dies gilt z. B. für das Xanthom. Freilich hat die Mehrzahl der Xanthomfälle offenbar eine andere Ätiologie, worauf ich nicht näher einzugehen brauche. In einzelnen Fällen von Xanthomatosis iuvenilis hat man aber doch den Eindruck, daß ein recessives Erbmerkmal vorliegen könnte, wie z. B. in dem Demonstrationsfall von Linser, in dem von fünf Kindern vier, und zwar stets im Alter von ca. fünf Jahren, erkrankten; ob Blutsverwandtschaft der Eltern, die gesund waren, vorlag, ist auch hier nicht angegeben.

Das gleiche gilt von dem Psammom am Hinterkopf, das zuerst von Jadassohn beobachtet wurde. In diesem Fall waren aber mehrere Geschwister, wenn auch in verschieden hohem Grade, befallen, und die Eltern, die allerdings nicht blutverwandt waren, waren gesund. Auch bei den benignen Tumoren wird also in Zukunft besser als bisher auf die Momente der Geschwisterhäufung und Konsanguinität zu achten sein.



Nach einer Angabe von Dresel und anderen Autoren soll auch die Hypertrichosis congenita zu den recessiv erblichen Leiden gehören. Für eine Reihe der Fälle mag das zutreffen. Die gleiche Vermutung ist aber für die Hypotrichosis (Alopecia congenita) berechtigt. Auch hier ist deshalb die Publikation geeigneter Fälle mit sorgfältigen Familienanamnesen erwünscht.

Man muß auch daran denken, daß es recessiv erbliche Onychosen geben kann. Bis jetzt ist meines Wissens darüber nichts bekannt, abgesehen von einem Falle, den Jadassohn und Lewandowsky beschrieben haben, in dem aber neben der Pachonychia congenitalis noch eine Keratosis follicularis und Leucokeratosis linguae bestand. Von 9 Kindern waren zwei erkrankt. Die Eltern waren gesund und, wie nachträglich mitgeteilt werden soll, nicht blutsverwandt.

Adrian erwähnt noch die Sklerodermie in diesem Zusammenhang, glaubt aber selbst nicht, daß sie hierher gehört. Auch die Prurigo soll nach einigen Autoren bei Geschwistern gehäuft angetroffen werden; nach anderen soll gerade immer nur ein Kind einer Geschwisterschaft erkrankt sein. Ich möchte es nicht für wahrscheinlich halten, daß die Prurigo in höherem Maße idiotypisch (erbbildlich) bedingt ist, wollte sie aber doch der Vollständigkeit halber hier erwähnen.

Sicher spielt aber die recessive Vererbung noch dort eine große Rolle, wo es sich um normale Eigenschaften der Haut und ihrer Anhangsgebilde handelt. Die helle Haut- und blonde Haarfarbe (Leukismus) sind ebenso wie die blaue Augenfarbe sicher zum größten Teil recessive Merkmale, wenn auch die Erblichkeitsverhältnisse dabei so kompliziert sind, daß ich hier nicht näher darauf eingehen kann. Auch die Form des Haares ist ausgesprochen erblich, und zwar verhält sich nach Davenport das schlichte Haar (mit kreisrundem Querschnitt) recessiv gegenüber dem krausen (mit elliptischem Querschnitt). Diese Ergebnisse wurden von Eugen Fischer bestätigt. Bei den normalen recessiven Eigenschaften finden wir allerdings keine nachweisbare Häufung von Blutsverwandtschaft unter den Eltern. Warum dieses Phänomen hier fehlt, kann jedoch nicht zweifelhaft sein, wenn man einen Blick auf die Lenzsche Tabelle wirft und dabei die enorme Häufigkeit dieser Eigenschaften in Betracht zieht.

Ergebnisse.

1. Bei Xeroderma pigmentosum, Keratosis diffusa connata und Albinismus findet man deshalb eine Häufung der elterlichen Blutsverwandtschaft, weil diese Krankheiten recessiv erbliche Leiden sind.

2. Zu denjenigen Krankheiten, welche auf einer recessiven Erbanlage beruhen, gehört auch die Erythrodermie ichthyosiforme congénitale.



3. Die Erkenntnis der Tatsache, daß sowohl die Keratosis diffusa congenita als auch die Erythrodermie ichthyosiforme congénitale recessive Erbkrankheiten sind, führt zu dem Schluß, daß die letztere kein Bindeglied zwischen Ichthyosis congenita und Ichthyosis vulgaris ist, sondern eine Krankheitsform, welche der Ichthyosis congenita ätiologisch näher steht als der Ichthyosis vulgaris.

4. Auch die Epidermolysis bullosa dystrophica beruht in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auf einer recessiven Variation des Idiotypus (des Erbbildes).

5. Es ist möglich, aus dem großen und proteusartigen Syndrom der Epidermolysis bullosa traumatica zwei ätiologisch begrenzte Untergruppen auszusondern: die Epidermolysis (bullosa hereditaria) dominans und die Epidermolysis (bullosa hereditaria) recessiva.

6. Die Epidermolysis dominans und die Epidermolysis recessiva decken sich weitgehend, aber keineswegs vollständig mit den klinisch zu sondernden Gruppen der Epidermolysis bullosa simplex und Epidermolysis bullosa dystrophica.

7. Das konstanteste klinische Symptom der Epidermolysis recessiva ist — abgesehen von der traumatischen Blasenbildung — die Dystrophie der Nägel. Die Epidermolysis recessiva entspricht also klinisch am meisten denjenigen Fällen der dystrophischen Epidermolyse, die wir als Epidermolysis bullosa cum dystrophia unguium zusammenfassen. Man kann deshalb den sub 4 aufgestellten Satz noch spezieller ausdrücken, indem man sagt: Die Epidermolysis bullosa cum dystrophia unguium beruht in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auf einer recessiven Variation des Idiotypus.

8. Durch den Nachweis, daß es sich beim Xeroderma pigmentosum, bei der Keratosis diffusa connata, bei der Erythrodermie ichthyosiforme congénitale, beim Albinismus und bei der Epidermolysis bullosa cum dystrophia unguium um recessive Erbkrankheiten handelt, ist die individuelle Ätiologie dieser Leiden geklärt.

9. Einer gleichen Ätiologie verdächtig sind die folgenden Leiden bzw. einzelne ihrer Formen: Keratoma palmare et plantare, Ichthyosis vulgaris, Albinismus partialis, Acanthosis nigricans iuvenilis, Hydroa solare, einzelne benigne Tumoren, Pseudoxanthoma elasticum Darier, Reynaudsche Krankheit, Granulosis rubra nasi, Hypotrichosis connata, Hypertrichosis connata, einzelne Onychosen.

10. Um die Ätiologie der sub 9 genannten Leiden klarzulegen, muß mehr als bisher bei ihnen darauf geachtet werden, 1. ob sie bei Geschwistern gehäuft vorkommen, und 2. ob in den einzelnen Fällen die Eltern der Behafteten blutsverwandt sind oder nicht.





11. Stark verbreitete pathologische oder normale Eigenschaften zeigen auch dann, wenn sie recessiv erblich sind (wie Rutilismus, Leukismus, schlichtes Haar), nicht nachweisbar das Phänomen der gehäuften elterlichen Blutsverwandtschaft.

Literatur.

Adrian, Über Xeroderma pigmentosum mit besonderer Berücksichtigung der Blutsveränderungen. Dermatol. Zentralbl. **7**, 130. 1904. — Adrian, Die Rolle der Konsanguinität der Eltern in der Ätiologie einiger Dermatosen der Nachkommen. Dermatol. Zentralbl. **9**, 258. 1906. — Anderson, Brit. journal of dermatol. 1898. — Bateson, Mendels Vererbungstheorien. Leipzig u. Berlin 1914. — Bayard, Zur Kenntnis des Xeroderma pigmentosum. Diss. Basel 1903. — Besnier, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1889, S. 578. — Bloch, Demonstration: Familiäre Form der juvenilen Acanthosis nigricans kombiniert mit Diabetes. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 414. — Brandweiner, Über Ichthyosis congenita. Wiener med. Presse 1906, Nr. 40. — Bruhns, Die atypischen Ichthyosisfälle und ihre Stellung zur Ichthyosis congenita und Ichthyosis vulgaris. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**, 187. 1912. — Davenport, Degeneration, Albinism and Imbreeding. Sienee N. S. **28**, 454. 1908. — Davenport, Heredity of Hair-form in Man. Amer. nat. **42**, 341. 1908. — Dresel, Inwiefern gelten die Mendelschen Vererbungsgesetze in der menschlichen Pathologie? Diss. Berlin 1917. (Virchows Archiv **224**.) — Fischer, Die Rehobother Bastards und das Bastardierungsproblem beim Menschen. Jena 1913. — Forster, Beitrag zur Kenntnis des Xeroderma pigmentosum. Diss. Bern 1904. — Gassmann, Ichthyosis und ichthyosiforme Krankheiten. Wien und Leipzig 1904. — Hammer, Die Bedeutung der Vererbung für die Haut und ihre Erkrankungen. 10. Kongr. d. Deutsch. Dermatol. Gesellsch. 1908. — Hammer, Über die Mendelsche Vererbung beim Menschen. Med. Klin. 1912, S. 1033. — Heller, Die vergleichende Pathologie der Haut. Berlin 1910. — Hoffmann, Münch. med. Wochenschr. 1895, S. 45 u. 73. — Jadassohn, Demonstration: Hyperkeratosis palmaris et plantaris. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1910, S. 1168. — Jadassohn, Demonstration: Erythrodermie congénitale ichthyosiforme. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1911, S. 487. — Jadassohn, Demonstration: Hyperepidermidotrophie. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1914, Nr. 47. — Jadassohn, Demonstration: Psammome der Haut. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1914, Nr. 47. — Jadassohn und Lewandowsky, Keratosis disseminata circumscripta. Iconogr. Dermatol. Wien-Berlin 1906. — Lenz, Die Bedeutung der statistisch ermittelten Belastung mit Blutsverwandtschaft der Eltern. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1340. — Liebreich, Ichthyosis intrauterina. Diss. 1853. Halis saxon. (zit. nach Heller). — Linser, Demonstration. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 85. — Meirowsky, Über die Entstehung der sog. kongenitalen Mißbildungen der Haut. Arch. f. Dermatol u. Syphilis **127**, 1. 1920. — Méneau, De l'ichthyose foetale dans ses raports avec l'ichthyose vulgaire. Ann. de dermatol. et syphiligr. 1903, S. 97. — Pearson, Nettleship and Usher, A monograph on albinism in man. London 1911 u. 1913. — Sakaguchi, Über die Epidermolysis bullosa hereditaria Köbner. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **121**, 379. 1916. — Siemens, Die biologischen Grundlagen der Rassenhygiene und der Bevölkerungspolitik. München 1917. — Siemens, Über die Grundbegriffe der modernen Vererbungslehre. Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1402. — Siemens, Über die Ätiologie der Ectopia lentis et pupillae nebst einigen allgemeinen Bemerkungen über Vererbung bei Augenleiden. Graefes Arch. f. Ophthalmologie **103**, 359. 1920. — Thibierge, siehe Meirowsky.



(Aus der Universitäts-Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Königsberg.)

Über die Provokation der Wassermannschen Reaktion durch Salvarsaninjektionen.

Von

Dr. S. Silberstein,
Assistent der Klinik.

Unter den biologischen Reaktionen, die wir zur Diagnosenstellung der Syphilis heranziehen, spielt die Wassermannsche Reaktion noch immer die Hauptrolle. Bei ihrem Wert für die Diagnosenstellung ist jede Verfeinerung der Methode und auch jede Vergrößerung ihres Anwendungsbereiches von großem Interesse. Über das Wesen der WaR. sind wir noch im unklaren. Einen Nachweis spezifischer Antikörper liefert sie nicht, da sie auch bei anderen Krankheiten (z. B. Scharlach, Pemphigus) gelegentlich auftritt. Dagegen ist sie sicher ein Zeichen aktiver Lues, die aber nicht manifest zu sein braucht. Die reagierenden Stoffe entstehen im erkrankten Körper irgendwie durch die Wucherung und Lebenstätigkeit der Spirochäten. Wenn auch die positive Reaktion ein Zeichen aktiver Lues ist, so beweist andererseits die negative Reaktion nicht, daß die Lues abgeheilt ist und alle Spirochäten tot sind. Die Reaktionsfähigkeit des Körpers und die Spirochätenwucherung sind anscheinend zeitweise so gering, daß sie zur Produktion von genügenden Reaginen nicht ausreichen.

Wenn es uns gelingt, die Reaktionsfähigkeit des erkrankten Körpers oder die Lebenstätigkeit der Spirochäten so anzuregen, daß die zur positiven WaR. notwendigen Reagine gebildet werden, dann hätten wir nach dem Vorhergesagten die Möglichkeit, ein Positivwerden der WaR. zu provozieren und hiermit einen verschärften Luesnachweis in Anwendung zu bringen.

Eine Methode, eine derartige positive Reaktion bei Luetikern mit negativer WaR. zu provozieren, ist bereits im Jahre 1910 von Gennerich angegeben worden. Er beobachtete, wie er in einer Umfrage der „Medizinischen Klinik" über die Wirkung des Salvarsans mitteilte, eine „positive Schwankung der WaR. nach probatorischer Behandlung". Daraufhin wandte er einmalige Salvarsaninjektionen in der Dosis 0,3—0,5 systematisch zur Provokation bei Luetikern mit negativer



WaR. an. Indem Gennerich 14 Tage lang nach der Injektion tägliche Blutuntersuchungen vornahm, stellte er fest, daß dabei gar nicht so selten vorübergehend positive Reaktionen — positive Schwankungen — auftraten, und die Methode diagnostisch brauchbar zu sein schien. Seine Beobachtungen wurden bestätigt von Iversen, Milian, Fränkel und Grouven, Kall, Gurari und Grünberg. Entsprechende Beobachtungen machte Voisin mit Hektin. Er beobachtete in zwei Fällen von Luesverdacht nach Hektininjektionen ein Positivwerden der WaR. Dagegen teilte King mit, daß er nur einmal eine Verstärkung der WaR., niemals ein Positivwerden einer vorher negativen WaR. gesehen hat.

Gennerich faßte seine Beobachtungen dahin zusammen, daß eine Umwandlung negativer in positive Serumreaktionen nach einer Salvarsaninjektion erfolgt: „Bei Primärfällen von wenigstens 5 Wochen Alter und bei allen älteren Luesfällen, bei denen eine spezifische Behandlung längere Zeit zurückliegt und die einen hinreichenden Krankheitsherd besitzen." Bei behandelten Fällen ist nach Gennerich die Provokation nur zuverlässig, wenn die Behandlung mindestens 1 Jahr zurückliegt. Die provozierte, positive Schwankung trete meist am Tage nach der Injektion auf und halte nur wenige Tage an. Nach Gennerich richtet sich die Dauer der positiven Schwankung nach der Güte der vorhergehenden Kuren. In den ersten Jahren sei die Provokation durchaus zuverlässig. Bei der Spätlatenz bilde die fortschreitende Gefäßlues, die eine Resorption der reagierenden Stoffe in das Blut erschwere, ein Hindernis für die Anwendung der Provokation.

Gennerich stellt die provokatorische positive Schwankung in Parallele zur Herxheimerschen Reaktion. Durch die auflösende Wirkung des Salvarsans auf die Spirochäten werden nach seiner Auffassung Endotoxine in vermehrter Menge frei, wodurch ein Anreiz zur reichlichen Bildung von Reaginen gegeben wird. Es tritt ferner ein Zerfall der Proliferationsvorgänge ein, die leicht der Resorption verfallen und damit eine positive WaR. auslösen können. Auch auf die Möglichkeit der Virulenzsteigerung der noch vorhandenen Spirochäten weist Gennerich hin. Milian erklärt die positive provokatorische WaR., die er „biologische Reaktivierung" nennt, wie Gennerich durch das Zugrundegehen eines Teiles der Spirochäten und die dadurch entstehende vermehrte Bildung von Reaginen. Diese Annahme von Gennerich und Milian, der sich auch Ehrlich anschloß, erscheint in der Tat sehr plausibel, doch besteht unseres Erachtens auch noch eine andere Möglichkeit. Arsenpräparate und besonders Salvarsan wirken auf die Bildung von Antistoffen verschiedenster Art anregend und führen vielleicht allein hierdurch auch bei Luetikern zur vermehrten Bildung von Reaginen, so daß die WaR.-Provokation durch Salvarsan in Parallele zu setzen wäre, der Protoplasmaaktivierung nach Weichardt. Nach Untersuchungen von Lippmann, Friedberger und Masuda wird durch Salvarsan die Antikörperproduktion (z. B. von Typhusantikörpern) angeregt und gesteigert. Ein Befund, der allerdings von Reiter nicht bestätigt wird, während es nach den Untersuchungen von Böhnke mindestens für die eigentlichen Immunkörper zutrifft.

Wir haben nun bei einer größeren Anzahl von Syphilisfällen aller Stadien, und zwar behandelter und unbehandelter Fälle, mit negativer oder nur schwach positiver WaR. eine positive Schwankung durch eine einmalige Salvarsaninjektion unter den für den poliklinischen



Betrieb möglichen Bedingungen zu provozieren gesucht und haben dabei ähnlich gute Resultate wie Gennerich erhalten. Wir sagten uns aber gleich, daß der provokatorischen Salvarsaninjektion bei Lues überhaupt nur dann ein Wert beigemessen werden könnte, wenn bei anderen Krankheitszuständen nach Salvarsan keine derartige vorübergehende positive Reaktion auftritt. Da, wie bereits oben erwähnt, die WaR. ja keine echte Immunitätsreaktion darstellt, war es gar nicht ausgeschlossen, daß nicht auch bei anderen Erkrankungen unter der Salvarsaneinwirkung gelegentlich Veränderungen im Serum auftreten, die vorübergehend eine positive WaR. bedingen könnten.

Wir haben daher großen Wert auf die Untersuchung des Serums nach Salvarsaninjektionen bei Nichtluetikern gelegt. In der Auswahl dieser Fälle waren wir allerdings beschränkt, da wir hierzu nur solche Krankheiten auswählen wollten, bei denen dem Salvarsan zugleich ein therapeutischer Effekt zukommt. Es konnte sich also in der Hauptsache um Lupus, Psoriasis, Pemphigus und Lichen ruber handeln. Wir haben 19 derartige Kranke provokatorisch geprüft und nie einen positiven provokatorischen Erfolg erzielt. Wir haben in dieser Weise 11 Fälle von Lupus, 1 Tuberkulid, je 2 Fälle von Pemphigus und Ulcus molle und je einen Fall von Lichen ruber, Parapsoriasis und Angiokeratom untersucht.

Die Provokation nahmen wir in der Weise vor, daß wir Patienten, deren negativer Wassermann zum Teil durch mehrfache Blutuntersuchungen festgestellt war, 0,2—0,3 Altsalvarsan, in einigen Fällen 0,2—0,3 Silbersalvarsan injizierten. Dabei wurde wieder eine Blutentnahme gemacht, um eine möglicherweise ohne Provokation inzwischen eingetretene positive Schwankung, wie es doch mehrmals der Fall war, nicht zu übersehen. Dann machten wir möglichst am ersten, dritten, sechsten und zehnten Tage nach der Injektion Blutentnahmen. Wurde die WaR. positiv, leiteten wir meist sofort die Behandlung ein und nahmen nicht mehr in diesen engen Abständen Blut ab. Bei Primärfällen wurde überhaupt nur vier bis fünf Tage mit der weiteren Behandlung gewartet. In einigen Fällen, bei denen die Sachs-Georgische Ausflockung positiv wurde, die WaR. aber negativ blieb, haben wir bis zum 17. Tag Blutabnahmen gemacht.

Außer den bereits erwähnten 19 Kontrollfällen haben wir 106 Luetiker, bzw. Patienten mit Verdacht auf Lues provoziert und dabei 57 positive und 49 negative Resultate erhalten. Zur Beurteilung des Provokationserfolges können wir dieses Material in 3 Gruppen einteilen:

1. sicher luetisch Kranke,
2. wahrscheinlich noch luetisch Kranke,
3. wahrscheinlich Geheilte.

In die erste Gruppe gehören 50 Patienten, von denen 35 eine primäre Lues mit noch negativem Wassermann hatten; 9 Patienten, die Sekundärerscheinungen in Form geringer lokaler Rezidive boten, bei denen die WaR. ja nicht so selten negativ ist, 4 Patienten mit tertiären Erscheinungen und endlich 2, die eine beginnende Tabes hatten. Die



zweite Gruppe bestand aus 38 Patienten, von denen einer einen fraglichen Primäreffekt ohne Spirochätenbefund bot, ferner 27 latenten Fällen der Frühperiode und 5 Fällen der Spätlatenz, die nach ihrer Vorgeschichte (Rezidive, mangelhafte Kur) wahrscheinlich als noch nicht geheilt gelten konnten und 5 nicht sicher diagnostizierten Tertiärfällen. Zur letzten Gruppe der wahrscheinlich Geheilten rechneten wir 18 Patienten ohne klinische Erscheinungen, die früher ausreichend behandelt waren und schon mehrfach negativen Wassermann gehabt hatten. Im einzelnen sind die Ergebnisse der Provokation auf folgender Tabelle eingetragen:

Tafel I.

Im ganzen wurden untersucht 125 Fälle.
Davon waren:

Sicher krank: 50	Wahrscheinlich noch krank: 38	Wahrscheinlich geheilt: 18	Kontrollfälle: 19
Es reagierten auf Provokation positiv:			
35 (davon 20 Lues I)	22	0	0
Es reagierten auf Provokation negativ:			
15 (Lues I)	16	18	19
	Davon wurden später nachuntersucht: 18		
	10	8	
	Die WaR. war: 7 mal negativ 2 mal positiv 1 mal positiv offenbar nach Neuinfektion.	Die WaR. war: 8 mal negativ.	

Bei den 20 positiven Primäraffekten ein geringes Überwiegen der 5. und folgenden Woche, aber auch ganz frische Fälle.

Bei den 15 negativen Primäraffekten sowohl Fälle vor als auch nach der 5. Woche.

Unter den 18 Nachuntersuchten, die zu den Gruppen der nur wahrscheinlich Kranken und wahrscheinlich Geheilten gehörten, wurde das negative Ergebnis der Provokation also 15 mal bestätigt; zum Teil sind diese Nachuntersuchungen bereits mehrfach angestellt worden. Die 3 Patienten, die bei den Nachuntersuchungen, die etwa 2—3 Monate nach der Provokation erfolgten, positiv reagierten, sind aber auch nicht einheitlich einem Versagen der Provokation zur Last zu legen.

Der erste Patient hatte nur unvollkommene Kuren gemacht, die Infektion lag 15 Jahre zurück. Als die Provokation angestellt wurde, bot er keine klinischen Krankheitserscheinungen. Vielleicht liegt in diesem Falle nur ein scheinbares Versagen der Provokation vor, da aus äußeren Gründen nur eine einzige Blut-

untersuchung gemacht werden konnte. Bei der Nachuntersuchung wurde klinisch Paralyse festgestellt, und die WaR. war stark positiv.

Im zweiten Fall scheint ein wirkliches Versagen der Provokation vorzuliegen, aber bei einer Lues in der Spätlatenz. Es handelt sich um eine Patientin, die sich vor 12 Jahren infiziert hatte; sie hatte mehrfache klinische und Wassermannrezidive gehabt. Zuletzt machte sie im Herbst 1918 eine Silbersalvarsankur, ein Jahr bevor die Provokation angestellt wurde. Sie war zur Zeit klinisch rezidivfrei und ist es auch bei der 3 Monate später erfolgten Nachuntersuchung geblieben. Bemerkenswert ist hierbei, daß die Ausflockung stets positiv war.

Bereits in den ersten Arbeiten hat Gennerich auf die mangelnde Zuverlässigkeit der Provokation in der Spätlatenz hingewiesen, die er durch die mangelhafte Resorption infolge fortschreitender Gefäßlues erklärte.

Der dritte Fall, der bei der Nachuntersuchung im Gegensatz zu den eigentlichen Provokationsuntersuchungen eine positive WaR. hatte, hat folgende Krankheitsgeschichte. Die Patientin brachte ihr 1 jähriges Kind mit frischen Papeln zur Behandlung. Irgendwelche andere Zeichen einer hereditären Lues hatte das Kind nicht. Bei der Mutter konnte nichts, was für Lues hätte sprechen können, festgestellt werden. Die Möglichkeit, daß sich das Kind von dritter Seite her infiziert haben konnte, war anscheinend vorhanden. Zur Sicherheit wurde aber bei der Mutter die Provokation gemacht, die negativ ausfiel. Nach 2 Monaten zeigten sich bei der Mutter Zeichen von frischer Lues II: Plaques auf den Tonsillen. Jetzt war auch der Wassermann positiv. Wahrscheinlich hat sie sich an ihrem Kinde infiziert, und das Versagen der Provokation ist nur ein scheinbares, da sie vor 2 Monaten entweder noch gesund oder ganz frisch infiziert war.

Betrachten wir noch einmal zusammenfassend die Ergebnisse der Provokation: Bei sicherer Lues fiel die Provokation in ca. 30% der Fälle negativ aus, aber die negativen Provokationen dieser Gruppe betreffen ausschließlich Primäraffekte, die nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle positiv wurden. Bei wahrscheinlich noch nicht geheilter Lues fiel die Provokation in etwa 55% der Fälle positiv aus. Unter den negativen Provokationen dieser Gruppe wurde durch die Nachuntersuchungen aber nur einmal ein sicherer Versager festgestellt.

Bei einer größeren Anzahl von Untersuchungen haben wir auch das Verhalten der Ausflockung zur Provokation verfolgt. Im ganzen wurden zugleich mit der WaR. Sera von 42 Patienten nach Sachs-Georgi untersucht. Die Verteilung auf die einzelnen Gruppen ist aus Tafel 2 ersichtlich.

Tafel 2.

	bei sicher Kranken:	bei wahrscheinlich Kranken	bei wahrscheinlich Geheilten
Die Ausflockung war vor der Provokation:	20 mal negativ	11 mal negativ	11 mal negativ
Die negativen Sera wurden positiv:	5 mal	5 mal	0 mal

Das Positivwerden der Ausflockung ging aber nicht in allen Fällen parallel mit einem Positivwerden der WaR. Im einzelnen verhielten sich die Reaktionen folgendermaßen zueinander:

Tafel 3.
Nach der Provokation wurde:

	WaR. + S.-G. +	WaR. + S.-G. −	WaR. − S.-G. +	WaR. − S.-G. −
Sicher krank: 20	5	7	—	8
Wahrscheinlich noch krank: 11	2	2	3[1])	—
Wahrscheinlich geheilt: 11 .	—	—	—	11

Wir haben jetzt noch die Frage zu erörtern, wann tritt die provokatorische, positive Schwankung der WaR. ein und wie lange hält sie an. Dies ist von besonderer Wichtigkeit deshalb, weil sich hieraus die Beantwortung der Frage ergibt, an welchen Zeitpunkten nehme ich meinem Patienten am zweckmäßigsten wieder Blut ab, um die positive Schwankung finden zu können. Bei unseren Untersuchungen hat sich nun folgendes ergeben. Bei 28 positiven Provokationen nahmen wir bereits am ersten Tage nach der Injektion und darauf in engen Abständen Blut ab und fanden in 22 Fällen schon am ersten Tage und nur je einmal am 4., 5., 8., 11., 13. und 17. Tage das Auftreten der positiven Schwankung. Am ersten Tage reagierten also über 78% positiv. Die übrigen Fälle sind nicht in so engen Abständen untersucht worden, z. T. nicht am 1. Tage. Deshalb sind sie nicht in dieser Berechnung enthalten.

Gennerich hat darauf hingewiesen, daß die positive Schwankung sehr rasch wieder abklingen kann. Da wir in der größten Mehrzahl der Fälle sofort nach dem Positivwerden der Wassermannschen Reaktion die Behandlung einleiteten, haben wir nur in wenigen Fällen diese Verhältnisse genau studieren können. Unsere Ergebnisse stimmen hier mit den von Gennerich gemachten überein. Auch wir fanden einen steilen Anstieg der positiven Schwankung und häufig einen raschen Absturz. Je später andererseits die Reaktion auftritt, um so länger soll sie sich nach Gennerich halten. Der wichtigste Tag für die Blutuntersuchung ist also der erste Tag nach der Provokation. Man darf sich aber, besonders bei älteren Fällen, nicht mit einer einmaligen Untersuchung begnügen.

Im Anschluß an die Provokation mit Salvarsan haben wir auch in einigen Fällen, die in den obenerwähnten Zahlen nicht enthalten sind,

[1]) Ein Fall entzog sich späterer Beobachtung. Ein zweiter Fall war bei späterer Nachuntersuchung sowohl WaR. als auch Sachs-Georgi negativ. Der dritte Fall ist der sichere Versager der WaR.-Provokation; hier wurde die anfangs schwach positive Ausflockung durch die Provokation stark positiv.



versucht, durch Injektion von Milch eine Provokation zu erzielen. Hierbei leiteten uns zwei Gedanken. Erstens verfolgten wir die Idee der „allgemeinen Protoplasmaaktivierung" und zweitens wollten wir an Stelle der doch nicht absolut ungefährlichen Salvarsaninjektionen ein harmloseres Mittel setzen. Die Anzahl der Versuche ist bisher zu gering, um ein endgültiges Urteil fällen zu können. Bei 6 Patienten aus der Frühlatenz, von denen einer aber schon einmal rezidiviert war, blieb die negative WaR. nach intramuskulärer Injektion von 10 ccm Lac negativ; aber hier gaben auch die Ausflockung und spätere wiederholte Nachuntersuchungen kein anderes Resultat[1]). Der schwach positive Wassermann zweier Patientinnen aus der Spätlatenz mit mehreren Rezidiven in der Anamnese wurde nach Milchinjektion wider Erwarten negativ.

Wir haben die Ergebnisse Gennerichs im großen und ganzen durch unsere Untersuchungen bestätigen können. Zum Unterschied von seinen Befunden haben wir auch mitunter bei Primärfällen, die jünger als 5 Wochen waren, eine positive Schwankung der WaR. nachweisen können, aber es gelang uns nicht immer bei Primärlues, die älter als 5 Wochen war, diese positive Schwankung zu provozieren. Ferner konnten wir positive Provokationen auslösen, auch wenn die letzte Behandlung weniger als 1 Jahr zurück lag. Auch wir haben gefunden, daß die Provokation ein durchaus brauchbares Mittel ist, um Fälle mit zweifelhaftem klinischen Befund und negativem oder zweifelhaftem serologischen Befunde, vor allem Fälle der Frühlatenz, der sicheren Diagnose und damit der kausalen Therapie zuführen zu können. Für zweifelhafte primäre Fälle können wir sie aber nicht empfehlen, da sie hierfür doch zu unsicher ist, und andererseits die Salvarsaninjektion das klinische Bild verwischen kann, ohne die gewünschte Klärung gebracht zu haben.

Zusammenfassung.

1. Die Provokation nach Gennerich ist ein brauchbares diagnostisches Hilfsmittel besonders für Fälle der Frühlatenz.
2. Sie versagt mitunter in der Spätlatenz.
3. Sie kann nicht in Betracht kommen für zweifelhafte Primärfälle.
4. Der wichtigste Tag der Blutentnahme ist der erste Tag nach der provokatorischen Injektion.

Literatur.

Böhnke, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 25. — **Ehrlich**, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 41 (Bericht). — Ders., Münch. med. Wochenschr. 1911,

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Bei einem dieser Kranken wurde später auch noch eine provokatorische Injektion mit Altsalvarsan vorgenommen, aber auch mit negativem Resultat.



Nr. 47 (Bericht). — Fränkel und Grouven, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34. — Friedberger und Masuda, Therap. Monatshefte 1911, Mai. — Gennerich, Med. Klin. 1910, Nr. 41. — Ders., Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 38. — Ders., Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 43. — Ders., 3. Salvarsanbericht aus dem Lazarett Kiel-Wik (Verlag A. Hirschwald). — Ders., Die Praxis der Salvarsanbehandlung, S. 82ff., Berlin 1912 (A. Hirschwald). — Ders., Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 35/36. — Grünberg, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 24. — Gurari, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 23 (Referat). — Iversen, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 33. — Kall, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 15. — Kannengießer, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 21/22. — King, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 9 (Referat). — Lippmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 37. — Ders., zitiert nach Citron „Die Syphilis", S. 1079 in Kraus-Brugsch „Spezielle Pathol. u. Ther. innerer Krankheiten". — Milian, Semaine méd. 1911, Nr. 52 (Vereinsbericht). — Reiter, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 15, Heft 2/3. — Uddgren, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 15. — Ders., Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 63, Oktober-November (Referat). 1919. — Voisin, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 115, 455 (Referat).

Diabetes und Syphilis.

Von

M. Simmonds.

(Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg.)

Vor 10 Jahren berichtete ich im Ärztlichen Verein über 150 Sektionsfälle von Diabetes mellitus und kam dabei zum Schluß, daß in 90% derselben ein pathologischer Befund am Pankreas festzustellen war. Die Veränderungen ließen sich 92 mal schon makroskopisch, 44 mal nur mikroskopisch nachweisen. Seitdem hat sich mein Material auf fast 300 Fälle vermehrt, ohne daß dabei das Gesamtresultat eine wesentliche Verschiebung erlitten hätte. Die angetroffenen Veränderungen waren wechselnd. Bei einer großen Anzahl von Individuen, besonders jüngeren, lag eine ätiologisch nicht erklärbare Atrophie des Organs vor, in einer zweiten Gruppe zeichnete sich das Pankreas durch einen starken Fettreichtum aus. In einer dritten Gruppe, zu der vorwiegend Individuen mit ausgebreiteter Arteriosklerose zählten, war eine mehr oder minder erhebliche Bindegewebsinduration mit Einengung der Drüsensubstanz festzustellen. In einer vierten kleineren Gruppe endlich hatte eine schwielige Verödung des Parenchyms von einer schweren chronischen Entzündung des Ductus Wirsungianus mit starker Konkrementbildung ihren Ausgang genommen.

Neben diesen schwieligen Atrophien, die sich im Anschluß an eine chronische Sialodochitis calculosa ausgebildet hatten, kamen nun in sehr spärlicher Zahl Fälle zur Beobachtung, in denen eine Teilnahme der Speichelgänge fehlte, und es blieb zunächst unklar, welcher Prozeß zur Verödung der Drüse geführt hatte.

Es handelte sich im ganzen um drei Fälle, über die ich kurz berichten will. Der erste (1916. 857) betraf einen 49jährigen Diabetiker, der an Phthise gestorben war und in dessen Anamnese sich eine alte Lues vermerkt fand. Der zweite (1918. 850) betraf ebenfalls einen 40 Jahre alten Diabetiker, der syphilitisch infiziert gewesen war. Der dritte Patient (1919. 240) hatte ebenfalls neben Diabetes an Phthisis gelitten und war seinem Lungenleiden erlegen. In der Anamnese fehlten Angaben über Lues, doch ließ eine doppelseitige Fibrosis testis neben ausgesprochener glatter Atrophie des Zungengrundes bei dem 36jährigen Manne auf eine alte Syphilisinfektion schließen.

Die drei Präparate glichen einander so sehr, daß es unnötig ist, sie einzeln zu beschreiben. Die Bauchspeicheldrüse war jedesmal klein,



hatte ein Gewicht von 26—36 g, war fest mit der Umgebung verwachsen und stellte nur noch ein fibröses Gebilde dar, in der bis bohnengroße Drüsenreste erkennbar waren. Das Bindegewebe war im allgemeinen zellarm, nur an wenigen Stellen von Lymphocytenhaufen durchsetzt. Die kleinen Arterien waren vielfach dickwandig, zeigten indes keinerlei für Syphilis spezifische Veränderungen.

Wenn auch somit die histologische Untersuchung keine Stütze für diese Annahme lieferte, so möchte ich doch im Hinblick auf das Fehlen aller anderen ätiologisch verwertbaren Momente den Schluß ziehen, daß in den drei Fällen die fibröse Atrophie des Organs auf eine abgelaufene syphilitische Pankreatitis mit Ausgang in Schrumpfung zurückzuführen war.

Was wissen wir bisher über syphilitische Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse? Zunächst ist bekannt, daß eine syphilitische Pankreatitis nicht selten bei Säuglingen mit Lues congenita anzutreffen ist. Mitteilungen über Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse bei erworbener Syphilis sind dagegen recht spärlich in der Literatur vorhanden. Ich kenne nur die von Thorel[1]), Schlagenhaufer[2]), Koch[3]), die in ihren Fällen neben chronisch entzündlichen Vorgängen auch Gummibildungen antrafen. Ich glaube indes nicht, daß man aus diesen spärlichen Angaben auf eine so überaus große Seltenheit der Pankreassyphilis schließen darf, da ich selbst zwei Präparate von Gummibildung der Bauchspeicheldrüse Erwachsener in meiner Sammlung besitze. Beide Male handelte es sich um Männer in den sechziger Jahren, von denen der eine an Tabes, der andere an Myocarditis gummosa gestorben war. Bei dem einen war das ganze Organ derb, groß, sein Bindegewebe von Rundzellen reichlich durchsetzt, die Drüsensubstanz durch fibröse Züge auseinandergedrängt. Bei dem anderen fand sich ein haselnußgroßes Gummi im Pankreaskopfe. Trotz der schweren Veränderungen des Organs scheinen doch Zeichen einer Glykosurie gefehlt zu haben. Wenigstens ist in den Krankengeschichten, ebenso wie in den Fällen von Schlagenhaufer, Thorel und Koch nichts davon erwähnt. Allzuviel Gewicht möchte ich freilich auf die fehlende Angabe nicht legen. Für meine eingangs berichteten Fälle möchte ich jedenfalls den Diabetes mit der festgestellten syphilitischen Erkrankung des Pankreas in Verbindung bringen.

Die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Diabetes und Syphilis ist oft behandelt, aber recht verschieden beantwortet worden. Während z. B. Oeser[4]) den Einfluß der Syphilis in der Ätiologie des Diabetes mellitus für zweifellos hält, und von einer chronischen Entzündung des Pankreas auf Grund luischer Infektion redet, spricht sich der auf diesem Gebiete sehr erfahrene Pathologe Herxheimer[5]) äußerst vorsichtig aus. „Bei Luetikern", sagt er, „ist öfter Diabetes festge-



stellt worden. Ob hier aber ein Konnex besteht, speziell eine Pankreaserkrankung vorliegt, ist nicht sicher." Ich glaube, daß die Widersprüche sich ausgleichen, wenn man zugibt, daß ein Zusammenhang zwischen Syphilis und Diabetes wohl vorkommen kann, daß er aber im ganzen nur selten sich sicherstellen läßt.

Jedenfalls ist zuzugeben, daß das Zusammentreffen von Diabetes und Syphilis kein häufiges ist. Unter meinen 300 Fällen von Diabetes, die ich am Sektionstisch beobachten konnte, war nur in $6^1/_2$% Syphilis mit Sicherheit nach Anamnese oder anatomischem Befund festzustellen. Das würde im Hinblick auf die Häufigkeit der Luesbefunde bei unseren Autopsien den Schluß zulassen, daß die Syphilis in der Ätiologie des Diabetes keine wesentliche Rolle spielt. Wir dürfen weiter nur dann einen Zusammenhang zwischen Zuckerharnruhr und vorausgegangener Lues annehmen, wenn tatsächlich im Pankreas Veränderungen angetroffen werden, die mit Wahrscheinlichkeit als Folgen der Syphilis anzusprechen sind.

Unter den 20 Fällen meiner Zusammenstellung, in denen Lues und Diabetes gleichzeitig festgestellt worden war, befanden sich nur 17, in denen ein Zusammenhang nicht nachweisbar waren. 4 mal handelte es sich dabei um eine schwere Adipositas des Organs, 8 mal um eine einfache Atrophie ohne Residuen eines entzündlichen Prozesses, 5 mal um eine diffuse Induration, die auf die begleitende Arteriosklerose bezogen werden durfte. Es lag also in 17 Fällen kein Anlaß vor, die angetroffene Pankreasveränderung mit der konstatierten Lues in Zusammenhang zu bringen. Diabetes und Syphilis trafen in diesen 17 Fällen nur zufällig zusammen.

Anders liegen die Verhältnisse in den 3 anfangs geschilderten Fällen. Hier fanden sich ausgedehnte Residuen einer schweren chronischen Entzündung des Pankreas vor, für die weder in der Drüse selbst noch in der Umgebung ein Ausgang zu finden war. Im Hinblick auf die sichergestellte frühere Luesinfektion zögerte ich daher nicht, die Pankreasveränderung als eine spezifische aufzufassen. In diesen 3 Fällen war also ein Zusammenhang zwischen Diabetes und Syphilis anzunehmen. Bedenkt man aber, daß es sich um 3 von 300 Fällen, also nur um 1% derselben handelte, so muß man zugeben, daß die Syphilis in der Ätiologie des Diabetes eine sehr untergeordnete Rolle spielt.

Literatur.

[1]) Thorel, Virchows Archiv. **158**, 271. — [2]) Schlagenhaufer, Dieses Archiv. **31**, 43. u **59**, 377. — [3]) Koch, Virchows Archiv **214**, 180. — [4]) Oeser, Nothnagel Handb. 18 II. S. 121. — [5]) Herxheimer, Lubarsch-Ostertag Jahresber. 11 I, S. 286.



(Aus Dr. Edmund Saalfelds Ambulatorium für Haut- und Geschlechts-krankheiten, Berlin.)

Über multiple neurotische Hautgangrän und ihre Beziehungen zur inneren Sekretion.

Von

Dr. Ernst Sklarz.

Seit langem haben sich Dermatologen, Neurologen und Chirurgen mit dem Krankheitsbilde der multiplen neurotischen Hautgangrän beschäftigt. Ihr tatsächliches Vorkommen wird von vielen angezweifelt, von manchen ganz und gar bestritten, aber selbst die, die ihr Vorhandensein behaupten, haben bis jetzt nichts Gewisses über ihre Ätiologie ausfindig machen können.

Ein Fall, der vielleicht über ihr Wesen näheren Aufschluß zu geben vermag, gelangte Anfang des Jahres 1920 zu längerer Beobachtung.

Vorgeschichte.

Am 19. I. 1920 erschien mit einer Affektion der linken Handfläche der 34 Jahre alte Bohrmaschinenarbeiter Fritz H. in der Sprechstunde des Ambulatoriums. Die Familienanamnese ergab nichts, was für seine eigene Krankengeschichte von Belang wäre. Er selber sei bis auf einen Bruch des linken Unterarms in seiner Jugend immer gesund gewesen. Mit 19 Jahren (1904) habe er sich ein Jahr lang in Singapore und Colombo aufgehalten und habe 1907/1908 bei der Marine-Infantrie in Tsingtau gedient. Auch während dieser Zeit sei er nie erkrankt. Im Frühjahr 1910 habe er sich eine Gonorrhöe zugezogen, der im Herbst ein Blasenkatarrh gefolgt sei. Beide Krankheiten seien rasch geheilt und hätten ihm keine Beschwerden mehr bereitet. Im September 1914 sei er im Felde auf einem Patrouillengange gestürzt und habe sich dabei den linken 5. Finger, der versteift geblieben sei, verletzt.

Im Jahre 1915 hätten sich starke Herzbeschwerden (Herzklopfen nach geringen Anstrengungen, Angstgefühl) geltend gemacht, derentwegen er auch für nur garnisonverwendungsfähig erklärt worden sei. Im Frühjahr 1918 sei ein genau auf die beiden Unterarme lokalisierter Ausschlag aufgetreten, dessen Effloreszenzen Zehnpfennigstückgröße gehabt hätten und der im Winter 1918/19, nachdem er bis dahin ziemlich gleichmäßig bestanden habe, abgeklungen sei.

Im Mai 1919 hatten sich die ersten Anzeichen der jetzigen Erkrankung bemerkbar gemacht.

Im Anschluß an eine bei der Arbeit erlittene, geringfügige Verletzung, einem oberflächlichen Riß neben dem linken Thenar, seien zu seiten der Wunde Hautverdickungen aufgetreten, die sich abgelöst hätten, so daß kleine Geschwüre



entstanden seien. Daran hätten sich eine Rötung und Schwellung der ganzen linken Hohlhand angeschlossen, deren Haut sich ebenso wie die der Beugeseite der Finger abgestoßen habe. Unter ärztlicher Behandlung sei der Prozeß in etwa 3 Wochen abgeheilt. Nach einer beschwerdefreien Pause von zwei bis drei Wochen sei spontan eine fast die ganze linke Hohlhand einnehmende Geschwürsfläche mit wulstigem, eitrigem Grunde entstanden, die sich unter Behandlung durch mehrere Ärzte bis auf den derzeitigen Stand verkleinert habe. Laut Krankenschein hat eine zweimalige Blutuntersuchung nach Wassermann ein negatives Resultat ergeben.

Er ist seit 10 Jahren verheiratet und hat ein Kind von 9 Jahren, das an Enuresis nocturna leide. Er selber werde durch Pollakisurie belästigt.

Außer an der Hauterkrankung gibt er an, an gelegentlichem Herzklopfen mit leichten Beängstigungen nach geringen Anstrengungen zu leiden.

Befund.

Es handelt sich um einen großen, kräftig gebauten Mann in gutem Ernährungszustande. Die Haut und sichtbaren Schleimhäute sind gut durchblutet und frei von Exanthemen (linke Hand s. u.) und Ödemen.

Schädel nicht druck- oder klopfempfindlich. Augen: Bewegungen frei; kein Nystagmus; Pupillen gleich- und mittelweit, reagieren promt auf Licht und Konvergenz; keine Gesichtsfeldeinschränkung; Augenhintergrund beiderseits normal. Mundhöhle, Rachen: o. B. Hals: Mittellappen der Schilddrüse deutlicher als gewöhnlich abtastbar, keine eigentliche Struma. Thorax, Lungen: ohne Besonderheiten. Herz: Grenzen normal, erste Töne an der Spitze und über der Aorta leicht dumpf, zweite Töne über allen Ostien akzentuiert; Tätigkeit regelmäßig. Puls gleichmäßig, regelmäßig, kräftig, voll,

in der Minute	76 Schläge,
nach 10 Kniebeugen	112 „ ,
nach 1 Minute	82 „ ,

Das Abdomen und seine Organe weisen einen regelrechten Befund auf. Extremitäten bis auf die linke Hand in Ordnung.

Die linke Hand fühlt sich wärmer an als die rechte. Die Haut der Handfläche ist leicht narbig verändert, zeigt Andeutungen von Glossy skin und schuppt in ihrem mittelsten Teile etwas. Dieser ist mit elf hanf- bis bohnengroßen Geschwüren besetzt, deren Grund ein wenig schmierig belegt ist. An einigen dringt auf Druck auf die Umgebung ein Tröpfchen Eiter aus kleinen Taschen. Genau in der Mitte des Geschwürsfeldes und halbwegs zwischen diesem und der Basis des 3. Fingers findet sich je eine bohnengroße, hellrötliche Erhabenheit mit hellerem Mittelfeld und intaktem Epithel, am Mittelfinger und an den ihm zugekehrten Seiten des zweiten und vierten Fingers je ein etwa dem Verlaufe der Aa. digitales volares entsprechender, leicht rötlich verfärbter Streifen, der mit feinsten Bläschen besetzt ist. Während der Untersuchung beginnen die Hohlhand und die Volarseite der drei mittelsten Finger isoliert zu schwitzen. Die direkte Umgebung der Geschwüre ist etwa im Gebiete der Hautäste des N. medianus hyperästhetisch. Das Empfindungsvermögen für leichte Berührungen, für warm und kalt, spitz und stumpf ist im übrigen ungestört, die elektrische Erregbarkeit vom Muskel und Nerven aus galvanisch und faradisch intakt.

Als Nebenbefund findet sich eine alte Subluxation des linken 5. Fingers im 1. Interphalangealgelenk. Als Varietät fällt schließlich noch die abnorme Stärke des Ramus volaris superficialis der A. radialis auf, dessen Pulsation im Gegensatz zur rechten Seite deutlich am Handgelenk sicht- und fühlbar ist.

Linker Arm: Keine Drüsenschwellungen, keine Verdickungen im Verlaufe der Nervenstämme, normales galvanisches und faradisches Verhalten.

Umfangsmaße: Oberarmmitte rechts 28 cm, links 27 cm; Unterarm (dickste Stelle) rechts $27^1/_2$ cm, links $26^1/_2$ cm, also auch mit Rücksicht darauf, daß der Patient die linke Hand und damit auch den linken Arm schont und an und für sich Rechtshänder ist, keine wesentliche Atrophie.

Nervensystem: Hirnnerven I—XII in Ordnung; Muskel-, Sehnen- und Periostreflexe rechts = links, lebhaft, kein Babinski, Oppenheim, Gordon, Mendel; Romberg negativ.

Ausgesprochener Dermographismus von langer Dauer des Nachrötens (45—55 Minuten!).

Psychisch bietet er keine besonderen Erscheinungen. Der Urin ist klar, frei von Eiweiß und Zucker, der Appetit gut, der Stuhlgang regelmäßig; keine Darmerscheinungen.

Geschlechtsfunktionen in Ordnung.

Krankheitsverlauf.

9. Februar 1920: Objektiver Befund unverändert.

Blutausstrich:		
	Polynucleäre Leukocyten	56%
	Kleine Lymphocyten	38%
	Große Lymphocyten	3%
	Übergangszellen	3%

Die mikroskopische Untersuchung abgekratzten Geschwürsgrundes zeigt gleichmäßige Gewebsschollen und Zellen mit nicht erhöhter Acidophilie der zahlreichen polynucleären Leukocyten und wenigen Lymphocyten, doch erscheinen sowohl Protoplasma wie Kerne dieser Zellen — z. T. blasig — gequollen; daneben vereinzelte Erythrocyten, ziemlich zahlreiche ubiquitäre Kokken, wenige Streptokokken, keine acidophilen Stäbchen, im besonderen keine Leprabacillen bei spezifischer Färbemethode.

11. II. 1920: WaR. im Blut negativ.

14. II. 1920: Keine Änderung. Auf die Geschwüre Salbe: Anästhesin 1,0, Lanolin ad 30,0. Pyramidon gegen die Schmerzen.

23. II. 1920: Pat. klagt über stärkere Schmerzen in der Hand. Ulnarwärts von den früher vorhandenen Geschwüren, die sich z. T. gereinigt haben und ein besseres Aussehen zeigen, haben sich einige neue, kleine Ulcerationen gebildet. Bemerkenswert ist, daß auch die beiden im Aufnahmebefund erwähnten Erhabenheiten sich zu solchen umgewandelt haben, und daß die Bläscheneruption an den Fingern verschwunden ist und einer lamellösen Epidermisablösung Platz gemacht hat.

Blutdruck (Riva-Rocci) systolisch 112, diastolisch 90 mm Hg.

Blutbild:		
	Polynucleäre Leukocyten	58%
	Kleine Lymphocyten	38%
	Große Lymphocyten	2%
	Übergangszellen	2%

Therapie: Salbe: Anästhesin 1,0, Lanolin, Vaselin. flav. āā ad 30,0. Pyramidon. Heiße Handbäder.

27. II. 1920: Die Schmerzen sind weiter sehr stark geblieben, lassen angeblich nur bei den Handbädern nach. Die linke Hand sieht etwas turgescent aus und fühlt sich bedeutend wärmer als die rechte an. Eine sofortige Nachprüfung mit zwei Fieberthermometern ergibt links 35,8°, während das in die rechte geschlossene Hand gegebene Thermometer noch nicht zu steigen begonnen hat,



die Temperatur sich also unter 35° befindet. Die Bläschen an den Fingern sind gänzlich verschwunden, an ihrer Stelle besteht eine mit leichtem Jucken verbundene geringe Schuppung.

Die Geschwüre haben sich völlig gereinigt, ihre Zahl hat sich weiter vermehrt. Ein Teil von ihnen hat sich vergrößert, einige sind flacher geworden und beginnen, sich zu überhäuten. Ihre Umgebung ist sehr schmerzhaft. Zwischen dem 2. und 3. Finger eine leichte Rhagade.

Blutbild (es wurden 400 weiße Blutkörperchen ausgezählt):

Polynucleäre Leukocyten	60%
Kleine Lymphocyten	37%
Große Lymphocyten	2%
Übergangszellen	1%,

also wiederum eine mäßige Lymphocytose, keine eosinophilen Zellen, keine Mastzellen.

Therapie: Lanolin; heiße Handbäder; Pyramidon; aus Gründen, die weiter unten auseinandergesetzt werden sollen, Antithyreoidin.

5. III. 1920: Es haben sich einige wenige Wundstellen neu gebildet, mehrere alte sind abgeheilt.

Temperatur, in der Achselhöhle gemessen, rechts 36,3°, links 36,7°.

13. III. 1920: Die Hand sieht auffallend besser aus. Wohl sind auch diesmal einige neue Stellen zu beobachten, insbesondere mehrere hellgelbliche, rapskorngroße Schorfe auf der Ulnarhälfte der Handfläche und eine neue Rötung mit papillärem Ödem in ihrer Mitte am Rande des Thenars; aber fast alle alten Geschwüre sind — z. T. mit Keloidbildung — verheilt, der Rest bis auf eines, das noch bis ins Unterhautzellgewebe geht, abgeflacht und von sauberem Aussehen.

Der Pat. gibt an, daß die Schmerzen erheblich nachgelassen hätten.

Temperatur (Achselhöhlenmessung)

rechts	36,4°
links	36,7°

Puls:		
in Ruhe	80	Schläge in der Minute
nach 10 Kniebeugen	114	„ „ „ „
nach 1 Minute	88	„ „ „ „
nach 2 Minuten	84	„ „ „ „

Keine vagotonischen Symptome, insbesondere

Aschner	θ
Erben	θ
Korányi	θ

Therapie: Lanolin; Antithyreoidin; Calcium chloratum.

18. V. 1920: In allmählichem Fortschreiten der Besserung ist völlige Heilung eingetreten. Unter Keloidbildung sind alle Geschwüre fest vernarbt, die Stellen des früheren Geschwürsgrundes liegen je etwas unterhalb des Handniveaus, die Narben sind kaum schmerzhaft.

Symptomatologie.

Die sich auf fast 17 Wochen erstreckende Beobachtung hat einen deutlichen Einblick in den Verlauf des Prozesses ermöglicht, der sich fast genau in der von Kreibich beschriebenen Art abspielt. Nach



initialen Parästhesien, Jucken und Brennen, bildet sich eine etwa kleinfingernagelgroße, hellrötliche Stelle. In ihrer Mitte macht sich eine weißlich scheinende, quaddelartige Erhabenheit geltend, in deren Bereich (papilläres Ödem) die Hautfelderung verschwindet. Mit dem Einsetzen stärkerer Exsudation kommt es zum Abwerfen der Epidermis, und das Exsudat bildet eine hellgelbe Borke, die unter den Erscheinungen einer leichten Nekrose abgestoßen wird und eine zuweilen bis ins Unterhautzellgewebe reichende Wundstelle sichtbar werden läßt. Oftmals ist die anfängliche Rötung sehr gering, bisweilen gar nicht vorhanden; dann sieht man nur die leichte, quaddelartige, druckempfindliche Erhebung, die man mitunter durch sanftes Darüberstreichen noch besser erkennen kann. Die Wundstellen überhäuten sich zum Teil, ohne Narben zu hinterlassen, teils heilen sie mit Narben, meist unter Keloidbildung [1]), aus.

Überblickt man die ganze Krankengeschichte, so fällt die Häufung von Sympathikussymptomen in die Augen, so daß man in diesem Falle die „konstitutionelle Neuropathie“ Griesingers und Eulenburgs, die „nervöse Diathese“ Schwimmers und die „neuropathische Disposition“ Cassirers wohl berechtigterweise genauer als „sympathikotonische Konstitution“ präzisieren kann.

Ihr Kennzeichen ist zunächst die Dermographie, die als besonders auffallend von Rénaut, Röthler, Staub, Truffi bei multipler neurotischer Hautgangrän ebenfalls angegeben wird und sich bei den mit dieser wohl engverwandten Prozessen der Dermatosis dysmenorrhoica symmetrica (Matzenauer-Polland; Friedeberg zit. bei Polland) fast regelmäßig findet. Weswegen ausgesprochener Dermographismus für Vagotonie symptomatisch sein soll (v. Dziembowski, Eppinger und Hess, Fein, Lublinski), ist nicht recht einzusehen. Ohne sich näher mit dieser Frage zu befassen, nehmen jene Autoren den Dermographismus als Vaguszeichen in Anspruch; nur Eppinger und Hess gehen überhaupt auf diesen Punkt ein wenig ein. Aus dem Umstande, daß bei Reizung des Vagussystems (Pilocarpininjektion, Reizung der Chorda) eine Rötung der Kopfhaut — Dilatatorenphänomen — erfolgt, schließen sie, ohne es selbst strikt behaupten zu wollen, auf eine Abhängigkeit jener Capillaren vom Vagussystem und stellen den Dermographismus damit in Parallele, während doch die dafür in Frage kommenden Gefäßnerven wohl dem Sympathikus angehören und es von den spärlichen Gefäßfasern, die der Vagus führt, unwahrscheinlich ist, daß sie ihm selber angehören. Höchstens kann man annehmen, daß bei den engen Beziehungen des Vagus zum Sympathikus, bei der Wichtigkeit beider für alle Lebensfunktionen und bei der außerordentlichen Abhängigkeit beider von der

[1]) Vgl. die Anmerkung am Schluß dieser Arbeit.

Psyche und damit vom Zentralnervensystem eine Störung im Vagusbereich auch eine solche des Sympathikus zur Folge haben kann, womit aber der Dermographismus eben doch wieder ein sympathikotonisches Symptom wäre.

Bei unserem Patienten nun besteht ein sehr starker Dermographismus, der etwa eine Stunde lang deutlich anhält. Man findet ihn regelmäßig bei Menschen, die auch sonst sympathikotonische Erscheinungen bieten, und besonders dann, wenn sie irgendeine Trophonose aufweisen; z. B.

Patient A. R.: 27 Jahre alt, leicht erregbar, klagt über bisweilen auftretendes starkes Herzklopfen und Vernichtungsgefühl. Herz: Tachykardie, sonst o. B. Thyreoidea o. B. Vagotonie θ. Herpes zoster. Dermographismus ++.

Patient E. S.: 25 Jahre alt, häufig Kongestionen zum Kopf, typische, linksseitige Hemikranieanfälle, Tachykardie nach geringen Anstrengungen. Linke Lidspalte größer als die rechte. Herz o. B. Keine Struma. Vagotonie θ. Glossitis exfoliativa, Dermographismus + +.

Patient J. K.: 49 Jahre alt, leicht erregbar. Rechte Lidspalte größer als linke; keine Struma. Vagotonie θ. Urticaria und Erythema exsudativum multiforme. Dermographismus ++.

Patientin B. W.: Menstrualunregelmäßigkeiten. Keine Struma. Vagotonie θ. Streifenförmig angeordnete Verrucae seborrhoicae im Bereich des C IV sin. Herpes zoster. Dermographismus + +.

Neben dem Dermographismus bietet auch das Herz unseres Patienten sympatikotonische Symptome. Savini, der viele Kranke daraufhin untersucht hat (ich habe seine Abhandlung übrigens erst später zu Gesicht bekommen, so daß der vorliegende Befund unbeeinflußt erhoben wurde), hat als hervorragende Merkmale der Sympathikotonie u. a. Präkordialangst und Herzklopfen bei Erregung und Ermüdung angegeben. Der erste Herzton sei „étouffé ou musical", die zweiten Töne seien akzentuiert. Das trifft fast wörtlich (vgl. Anamnese und Herzbefund) auf unseren Patienten zu, der außerdem als sympathicotonische Zeichen Pollakisurie (sein Kind: Enuresis nocturna, starker Dermographismus; Savini betont die Erblichkeit), isoliertes Schwitzen der linken Hand, besonders nach Reizen, und deutliche Temperaturunterschiede in dem Sinne aufweist, daß der linke Arm bei Achselhöhlen- und Handmessung höher temperiert ist als der rechte. Von Bedeutung scheint vielleicht auch das Blutbild zu sein. Eine Durchzählung und Musterung von vielen Hunderten von weißen Blutkörperchen zu verschiedenen Zeiten ergab stets eine Vermehrung der Lymphocyten, und zwar stimmten die gefundenen Werte immer fast ganz genau überein. Das Blutbild erinnert stark an dasjenige beim Morbus Basedowii, der doch auch eine Fülle von der Alteration des Sympathikus abhängiger Symptome bietet. Auffällig ist bei unserem Falle das vollkommene Fehlen von eosinophilen Leukocyten in sämtlichen Präparaten im Gegensatz zur Vagotonie, bei der fast regelmäßig eine Vermehrung der eosinophilen Zellen zu konstatieren ist.



Ob der in der Anamnese angegebene, isolierte Ausschlag, der symmetrisch beide Unterarme befallen haben soll, irgendwie im Sinne dieser Arbeit verwendet werden darf, muß im Hinblick auf die unbestimmten Angaben und den Mangel einer objektiven, ärztlichen Beobachtung dahingestellt bleiben.

Diagnose.

Wenden wir uns der Diagnose zu, so kommt differentialdiagnostisch ein chronisches Ekzem nach dem ganzen Bilde des Prozesses im allgemeinen und der einzelnen Ulcerationen im besonderen nicht in Betracht. Das klinische Verhalten, der Mangel erblicher Belastung und sonstiger Symptome lassen auch eine Tuberkulose ausschließen. Lues kann, nachdem die Wa.R. dreimal negativ ausgefallen ist, und da auch sonstige syphilitische Zeichen fehlen, abgelehnt werden. Eine Arteriosklerose besteht nicht, desgleichen kein Diabetes und keine organische Nervenerkrankung (Tabes, Syringomyelie). Auf Lepra wurde — besonders auch mit Rücksicht auf die Anamnese — genau gefahndet, ohne daß dieser Verdacht sich irgendwie bestätigt hätte. Hysterie besteht nicht. Für Artefakte fehlen jegliche Anzeichen. Dagegen spricht zunächst der — freilich wenig maßgebliche — Umstand, daß der nicht hysterische Kranke keinerlei Ursache zur Hinziehung seiner Krankheit hat, die ihn quält und als Familienvater wirtschaftlich schwer schädigt, da sie ihn in seiner Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt. Ätzstreifen in der Umgebung der Ulcera haben sich nie nachweisen lassen. Es war auch nicht möglich, durch kleine Stiche mit einem Skalpell und Ätzung mit Säure und Lauge künstlich einen ähnlichen Prozeß hervorzurufen. Objektiv gegen Artefakt aber spricht, daß sich keine Schädigung des Epithels je hat nachweisen lassen, selbst wenn der Prozeß über die Rötung bis zur Quaddelbildung fortgeschritten war. Als wohl keinen Aufschluß versprechend wurden die Schorfe nicht erst auf das Vorhandensein von Säuren und Laugen untersucht (Joseph), da wohl der Umstand an sich, daß Nekrosen und Geschwüre entstanden sind, dartut, daß der Körper unter Opferung von Gewebsteilen mit Erfolg die Unschädlichmachung der auf ihn wirkenden Substanzen unternommen hat. Sind erst Schorfe vorhanden, kommt man bestimmt mit der Prüfung zu spät.

Es handelt sich daher bei unserem Patienten um einen Fall von multipler neurotischer Hautgangrän bei bestehender sympathikotonischer Konstitution, bei der die Hautphänomene auf Grund von Reizen entstehen, von denen wir nicht wissen, welcher Art und wie stark sie sein und zu welcher Zeit sie eintreten müssen, um jene zur Folge zu haben.



Pathenogenese und Ätiologie.

Über die Art des Entstehens derartiger Geschwürsbildungen ist viel geschrieben und gestritten worden, angefangen von Lewin (1872), Hebra, Kaposi, Neumann, Auspitz bis zu Kreibich, Török, Šamberger, Matzenauer und Polland. Es genügt wohl ohne näheres Eingehen der Hinweis auf die Arbeiten gerade der letztgenannten Autoren, da deren Abhandlungen zum großen Teil in früheren Jahrgängen dieser Zeitschrift erschienen sind.

Beim Suchen nach der Ätiologie drängen sich zwei Fragen auf:

1. Ist die Hautgangrän wirklich nur eine Manifestation einer bestehenden nervösen Konstitution?
2. Worauf beruht diese?

Zu 1: Es ist im höchsten Grade wahrscheinlich, daß die Hautphänomene eine derartige Manifestation bedeuten. Schon von jeher wurde darauf hingewiesen, daß die multiple neurotische Hautgangrän bei „nervösen" Personen auftrete, daß eine „neuropathische Konstitution" bestehe, daß sich überaus häufig hysterische Stigmata geltend machten. Selbstverständlich kann hierbei nicht die Rede von den Fällen sein, bei denen die Hysterie so im Vordergrunde steht, daß die Erkrankung von den Patienten selber künstlich hervorgerufen und unterhalten wird (Strümpell, Róna). Gerade von französischen Autoren (Tonnelier: Zona hystérique gangréneuse; u. a.) wird betont, daß die Gangrän, soweit sie nicht artefiziell sei, auf Hysterie beruhe. Daß sie nicht bakteriell oder grob toxisch-infektiös ist, dafür spricht der Umstand, daß der Allgemeinzustand der Patienten stets gut, oft sogar ausgezeichnet ist, daß fast nie (Ausnahmen: Röthler, Hintner) Fieber besteht, und daß keine allgemeinen Erkrankungen von der Art, daß sie zu spontanen Nekrosen führen könnten, nachweisbar sind.

So ist es auch bei unserem Falle, wo die Disposition durch die Sympathikotonie gegeben ist.

Zu 2: Forscht man nach deren tieferen Ursachen, so findet man, daß ihnen besonders Matzenauer und Polland bei der Klarlegung der dem Wesen nach der Hautgangrän ähnlichen Dermatosis dysmenorrhoica symmetrica nachgegangen sind. Sie kommen, gestützt auf zahlreiche Fälle, zu dem Ergebnis, daß sich bei den erkrankten weiblichen Personen der „vasoneurotische Symptomenkomplex", die Übererregbarkeit des ganzen Zirkulationsapparates, mit all seinen subjektiven Beschwerden (Herzpalpitationen nach geringen körperlichen und geistigen Anstrengungen, Stechen oder Druckgefühl in der Herzgegend, Atemnot, häufige Kopfschmerzen, Migräne, Kongestionen usw.) bei Funktionsausfall des Follikularapparates der Keimdrüsen findet, d. h. im Klimakterium, in der postklimakterischen Menopause, nach Kastra-



tion, bei pathologischen Veränderungen der Ovarien und nicht selten bei dysmenorrhoischen Mädchen im Pubertätsalter. Betrachtet man die einzelnen Krankheitssymptome, so ist man überrascht zu sehen, wie stark die Sympathikusbeteiligung auch bei der Dermatosis dysmenorrhoica symmetrica zu sein scheint. Zwischen ihr und der Hautgangrän unseres Falles bestehen aber so grundlegende Unterschiede, daß sie es unmöglich machen, beide Prozesse als wesensgleich anzusprechen. Das Fundamentale in der Matzenauer-Pollandschen Krankheit liegt darin, daß sie

1. nur bei Frauen und bei diesen
2. nur bei Störungen im Gebiet des Genitalapparates und
3. stets streng symmetrisch

auftritt. Die Theorie der beiden Autoren kommt also für unseren Fall auch mutatis mutandis nicht in Betracht, da es sich um einen Mann mit ganz normalen Geschlechtsfunktionen handelt, bei welchem zudem die Effloreszenzen nur einseitig auftraten. Ohne weiteres eine Störung der Tätigkeit seiner Keimdrüsen anzunehmen, dürfte man daher kaum bei der in dieser Hinsicht sich darbietenden Symptomlosigkeit berechtigt sein.

Überblickt man, einmal bei der inneren Sekretion angelangt, die Klinik der inneren Krankheiten, um festzustellen, wann sich sonst noch ein sympathikotonischer Symptomenkomplex findet, so stößt man auf die Thyreoidea (Morbus Basedowii), die eine überragende Rolle im endokrinen Stoffwechsel spielt und in engem Zusammenhange mit den anderen Drüsen mit innerer Sekretion (Keimdrüsen, Nebennieren, Hypophyse usw.) steht.

Nach Savini regelt das System Thyreoidea-Keimdrüsen alle Funktionen, die für das Leben von Wichtigkeit sind. Bei Prävalieren der Schilddrüse machten sich toxische Erscheinungen geltend, die in schneller Atmung, kardiovasculären Störungen, kurz in dem ganzen sympathikotonischen Symptomenkomplex zum Ausdruck kämen. Dabei entwickele sich ein Circulus vitiosus insofern, als die Schilddrüse auch Erfolgsorgan des Sympathikus ist. Die Störung der inneren Sekretion macht ihn labil. Wird nun ein äußerer Reiz zum Gehirn geleitet, und ist er von der Art, daß er — dasselbe gilt natürlich auch von Stoffwechselvorgängen — auf den Sympathicus umgeschaltet zu werden pflegt, so wird dieser, wenn er an sich reizbarer geworden ist, weitere Störungen der Thyreoidea veranlassen können. Auf Hauterkrankungen kommt Savini nicht zu sprechen.

In ähnlichen Bahnen bewegen sich die Forschungen Léopold-Lévis und Henri de Rothschilds, die in zwei großen Bänden eine Monographie der Physiopathologie der Thyreoidea und der anderen endokrinen Drüsen niedergelegt haben. In dem Abschnitt „Corps thyroïde



et vaso-motricité" (II, 407) geben sie Bericht über Kranke mit vasomotorischen Störungen, die sie erfolgreich mit Schilddrüsensubstanz behandelt haben. Es sind dies Patienten, bei denen sie eine „instabilité thyroïdienne" feststellen konnten; ein Fall von ausgesprochener Hyperfunktion der Schilddrüse findet sich nicht unter den fünf Beispielen, dagegen ist es interessant, an einer anderen Stelle zu lesen, daß sich typische sympathicotonische Phänomene bei einer Patientin geltend gemacht hätten, die mit Schilddrüsensubstanz behandelt wurde und aus Versehen mehrere Tage lang zu große Dosen zu sich genommen hatte. Auch die Beziehungen der Thyreoidea zu Hautaffektionen werden in einem kurzen Kapitel (II, 9) abgehandelt, wobei an der Hand von verschiedenen Fällen vom ursächlichen Zusammenhange der Dys-, Hypo- oder Hyperfunktion der Schilddrüse mit chronischer Urticaria, Psoriasis, Pruritus, Ekzem und Acne die Rede ist, ohne daß die Autoren intensiver auf diese Frage eingehen. Jedenfalls stellen sie fest: „On peut considérer un grand nombre d'affections de la peau comme des réactons cutanées à des troubles nerveux ou à des perturbations humorales. Il en est particulièrement ainsi des affections cutanées, qui ne sont pas parasitaires, microbiennes ou de causes mécaniques. Les glandes endocrines, et en particulier la glande thyroïde, jouant un rôle à la fois dans le fonctionnement du systeme nerveux et dans l'état des humeurs, on conçoit que leurs perturbations puissent entraîner des troubles de la peau."

Zur Erklärung sympathikotonischer Erscheinungen gibt Savini an, daß in allen Fällen, wo sie sich fänden, die Thyreoidea qualitativ anormal sei. Diese Auffassung wird uns bei unserem Patienten noch dadurch erleichtert, daß man bei ihm tatsächlich den Isthmus vergrößert findet, freilich so leicht, daß man keineswegs von einer — wenn auch nur geringen — Struma sprechen könnte.

Es erscheint auf Grund all dessen durchaus annehmbar und für die Pathenogenese von Bedeutung, daß infolge der Hyperfunktion der Thyreoidea und des dadurch bedingten Kreisens von Toxinen im Blut die Gefäßwände alteriert werden, und daß aus der gleichfalls erfolgenden Labilisierung des Sympathikus eine erhöhte Reflexbereitschaft der Vasomotoren resultiert, zwei Vorgänge, die zusammen die Grundlage der multiplen neurotischen Hautgangrän bilden, welche bei unserem derartig disponierten Patienten auf einen für sie spezifischen Reiz hin auftrat.

Alle diese Darlegungen widersprechen nicht der Tatsache, daß der Sympathikotonus auch von der Funktion der Nebennieren, dem ganzen chromaffinen Apparate abhängig ist, die den Sympathikotonus wohl durch Absonderung von Adrenalin erhalten, und die unter gewissen Umständen sogar mit einem Plus an Sekretion arbeiten können, so daß kleine sympathische Impulse genügen können, um größere Reizeffekte

zu erzeugen (Eppinger und Hess). Unsere Betrachtungen zeigen nur die Bedeutung auch der Thyreoidea für das sympathische System, für das wie für alle Organe und Lebensfunktionen das normale Verhalten sämtlicher so eng miteinander verknüpften Drüsen mit innerer Sekretion von Wichtigkeit ist.

Die Zurückführung der multiplen neurotischen Gangrän auf eine Störung im endokrinen Stoffwechsel, auf die man ja auch die Hysterie bezieht, wirft vielleicht auch Licht auf die häufige Verknüpfung der Hysterie mit der Hautgangrän. Beide sind dann vielleicht als gleichgeordnet und als Manifestationen einer und derselben Alteration aufzufassen, wobei die Hysterie das Phänomen der die Psyche umfassenden Gehirnteile, die Hautgangrän die sichtbare Erscheinung auf der äußeren Körperdecke darstellt.

Therapie.

Diese Erwägungen waren der Anlaß, unserem Patienten, da er Erscheinungen von hyperthyreoidaler Sympathicotonie bot, Antithyreoidin zu verordnen. Er erhielt vom 27. Februar 1920 ab die ersten drei Tage lang zweimal täglich eine Tablette à 0,05 Antithyreoidin-Möbius O. P. Merck, von da ab bis über die Mitte des April 1920 hinaus dreimal täglich die gleiche Dosis. Salben, heiße Handbäder und Pyramidon verringerten die besonders anfangs erheblichen Schmerzen. Calcium chloratum, das, als die Besserung bereits begonnen hatte, in der Gabe von dreimal täglich einen knappen Teelöffel voll auf ein Glas Wasser verordnet wurde, sollte günstig auf die Gefäßwände, die entzündlichen Erscheinungen bekämpfend, einwirken.

Die obigen Darlegungen machen es auch verständlich, weswegen die von anderer Seite bei multipler neurotischer Hautgangrän angewandte Adrenalin-, Thyreoidin- oder Jodkalibehandlung nicht wirkte und nicht wirken konnte, da sie ja vielleicht die disponierende Konstitution verstärkte und damit das Auftreten und Bestehenbleiben der Hautaffektionen begünstigte. Was den Umstand anbetrifft, daß man bisweilen mit Pilocarpininjektionen Besserungen erzielt zu haben glaubt, so kann das möglicherweise auf folgendem beruhen: Vagus (d. h. das parasympathische System) und Sympathikus stehen sich teilweise antagonistisch gegenüber. Man kann also z. B. vagotonische Symptome zum Verschwinden bringen, indem man den Sympathikotonus durch Medikamente (Adrenalin) erhöht oder den Vagotonus durch Arzneien (Atropin!) erniedrigt. Besteht umgekehrt eine Sympathikotonie, so ist möglicherweise eine Erhöhung des Vagotonus durch Pilocarpin imstande, in gewissem Umfange einen Ausgleich zu schaffen und die auf der Sympathicotonie beruhenden Manifestationen zu dämpfen.

Der Erfolg der Antithyreoidinbehandlung war offensichtlich und bestätigte damit die Diagnose.



Literatur.

Auspitz, System d. Hautkr. 1881. — Baum, Dermatol. Zeitschr. **12**. — Bayet, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1894. — Cassirer, Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1900. — Ders., Die vasomot.-trophischen Neurosen. 1912. — Ders., Jahresber. über d. Leistungen a. d. Gebiete d. Neurol. u. Psych. **17**. — Ders., Ebenda **21**. — Chvostek, Gangraena cutis in Mraček, Handb. der Hautkrankh. II. 1905. — Dinkler, dieses Archiv **71**. — Doutrelepont, ebenda **18**. — Ders., ebenda **22**. — v. Dziembowski sen., Therap. d. Gegenw. 1915. — Ebstein, Virchows Archiv 1874. — Eppinger und Hess, Die Vagotonie. 1910. — Ettinger, Inaug.-Diss. Berlin. 1913. — Fein, Med. Klin. 1915. — Hintner, dieses Archiv **38**. — Jacobsohn, Jahresber. über d. Leistungen a. d. Gebiete d. Neurol. und Psych. **19**. — Joseph, dieses Archiv **31**. — Kopp, Münch. med. Wochenschr. 1886. — Kreibich, Die angioneurotische Entzündung. 1905. — Ders., Dermatitis angioneurotica. Dieses Archiv **122**. — Léopold Lévi et H. de Rothschild, Études sur la physio-pathologie du corps thyroïde et de l'hypophyse. Paris. 1908. — Dieselben, Endocrinologie. Nouvelles études sur la physio-pathologie du corps thyr. et des autres glandes endocrines. Paris. 1911. — Lewin, Dtsch. Zeitschr. f. prakt. Med. 1872. — Lublinski, Berl. klin. Wochenschr. 1915. — Matzenauer und Polland, dieses Archiv **111**. — Misch, Jahresber. über d. Leistungen a. d. Gebiete d. Neurol. u. Psych. **19**. — Ders., ebenda **20**. — Müller, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **47**, **48**. — Neisser und Jadassohn in Ebstein-Schwalbes Handb. d. prakt. Med. III, 2. 1901. — Neuberger, Verhandl. d. deutsch. dermatol. Gesellsch. II. u. III. Kongreß. — Polland, dieses Archiv **118**. — Ders., ebenda **123**. — Rapin, Rev. méd. de la Suisse romande **27**. 1907. — Róna, Neurol. Centralbl. **24**. — Röthler, Inaug.-Diss. Würzburg. 1913. — Rothmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1890. — Šamberger, Dermatol. Wochenschr. **61**. — Savini, Le Progrès médical 1913. — Schwimmer, Die neuropathischen Dermatonosen. 1883. — Sklarz, Inaug.-Diss. Breslau. 1920. — Staub, dieses Arch. **24**. — Stubenrauch, Münch. med. Wochenschr. 1895. — Török, dieses Archiv **53**. — Ders., ebenda **116**. — Truffi, Rev. de méd. 1904. — Zieler, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **28**.

Anmerkung bei der Korrektur: Im Laufe des vergangenen Jahres sind u. a. zwei Veröffentlichungen erschienen, die durch ihr Material bzw. die aus ihm gezogenen Schlüsse in den Rahmen dieser Arbeit hineinpassen. Es handelt sich, ohne daß ich näher darauf eingehe, um Seligmanns Inaugural-Dissertation über „Gangrän bei Hysterischen" (Bonn 1920) und Justus' „Beobachtungen und Experimente zur Ätiologie des Keloids" (Arch. f. Dermatol. u. Syph. **127**, 2. 1919).

Zur Kenntnis der akzessorischen Gänge am Penis.

Von

Prof. Dr. **H. Sowade** (Halle a. S.).

Veranlassung zu vorliegender Arbeit gab folgende Beobachtung:

Ein 22jähriger Soldat kam auf die meiner Leitung unterstellte Abteilung für Haut- und Geschlechtskranke beim Reservelazarett Halle a. S. mit der Angabe, daß er 8 Tage nach einem Geschlechtsverkehr auf der Unterseite des Penis eine „eiternde Stelle" bemerkt habe. Frühere geschlechtliche Infektion wurde nicht zugegeben. Bei der Untersuchung fanden sich die äußeren Genitalien regelrecht gebildet, im besonderen war die Harnröhrenmündung an richtiger Stelle. Ausfluß aus der Harnröhre war nicht nachweisbar, der frisch gelassene Morgenurin war völlig klar und frei von Fäden. Auch im Verlauf der Lazarettbehandlung bis zur Entlassung erwies sich die Urethra weiterhin völlig gesund. Auf der Unterseite des Penis etwa in der Mitte der Pars pendula zeigte sich genau in der Raphe gelegen eine stecknadelkopfgroße Hautöffnung mit geröteter Umgebung, aus der schon auf geringen Druck Eiter quoll. Im Ausstrich des Eiters waren typische intraleukocytär gelegene Gonokokken nachweisbar. Von dieser Öffnung in der Raphe aus konnte man einen subcutan gelegenen federkieldicken Strang abtasten, der sich völlig dem Verlauf der Raphe entsprechend 10 cm weit hinzog und blind in der Raphe des Scrotums endete. Die Haut über dem Gang war völlig verschieblich. Der Gang wurde in toto exstirpiert. Der Kranke konnte nach 14 Tagen geheilt aus dem Lazarett entlassen werden.

Von dem Gang wurden zur histologischen Untersuchung 4 Abschnitte verarbeitet, je ein Stückchen vom Anfangsteil und Endteil und zwei weitere Stücke von der Grenze zwischen erstem und zweitem Drittel und zweitem und drittem Drittel. Die Färbung der Paraffinschnitte erfolgte nach van Gieson, auf elastische Fasern nach Weigert und auf Gonokokken mit Unnas polychromem Methylenblau.

Zunächst lag mir daran, ein histologisches Bild von dem durch seine ungewöhnliche Länge bemerkenswerten Gang zu bekommen. Die durch die gonorrhoische Infektion gesetzten Veränderungen waren dabei natürlich ein Hindernis, trotzdem war eine Konstruktion des reinen histologischen Bildes gut möglich.

Bei der Deutung der mikroskopischen Präparate war mir Herr Prof. G. Wetzel, Halle a. d. S., in liebenswürdigster Weise behilflich, wofür ich ihm auch an dieser Stelle herzlichst danke.

Der Gang erwies sich als ein in seinem mittleren Teil schwach spindelförmiges Rohr, Anfangsteil und Ende zeigten also eine geringere lichte Weite als die Mitte. In der Mitte betrug die lichte Weite 2 mm.

Es wurden nur Querschnitte untersucht. An den Schnitten waren 3 deutlich trennbare Schichten zu erkennen.

Die erste Schicht (Innenschicht) ist eine Epithelschicht und setzt sich aus einem mehrschichtigen Plattenepithel zusammen. Die oberflächlichsten Epithelzellen sind nicht völlig platte Zellen, sie haben vielmehr Ähnlichkeit mit den oberflächlichen Zellen des Übergangsepithels, wie z. B. in der Harnblase. Unter den Epithelien fallen Zellen mit sehr großen Kernen auf. Diese großen Kerne haben schätzungsweise das doppelte Volumen der Kerne anderer Zellen derselben Schicht. Wie weit die vorhandene pathologische zellige Infiltration für diese Zellformen verantwortlich gemacht werden muß, lasse ich dahingestellt. Unter der Epithelschicht liegt

eine zweite Schicht, die durch ein zartes gefäßreiches Bindegewebe charakterisiert ist. Die Gefäße sind auffallend zartwandig. Diese zweite Schicht entspricht ganz dem Bilde einer Tunica propria bzw. Submucosa.

Als dritte Schicht folgt schließlich eine „Muscularis", die sich innen aus einer Ringmuskelfaserschicht und außen aus einer Längsmuskelfaserschicht zusammensetzt, auch schräg verlaufende Muskelbündel sind zu erkennen. Die Muskelbündel stecken in Fächern derben Bindegewebes, das sich nach van Gieson intensiv rot färbt.

Auf dünnen Schnitten finden sich sowohl in der „Muscularis" (Schicht III) wie auch in der bindegewebigen Schicht der Schleimhaut (Schicht II) Gruppen von Epithelzellen, die aber nur als Endothel flachgeschnittener Gefäße gedeutet werden konnten. Drüsige Formationen sind nirgends zu entdecken, auch keine Anhäufungen epithelialer Zellen, die man als Drüsenzellen bezeichnen müßte.

Besonders bemerkenswert ist, daß die Muskelfasern nahe der Mündung des Ganges in der Haut völlig aufhören, während sie im übrigen im ganzen Verlaufe des Ganges zu finden sind. Elastische Fasern finden sich spärlich in der zweiten Schicht, reichlicher in der dritten Schicht.

Die auf das Konto der gonorrhoischen Infektion zu setzenden Veränderungen bestehen in einer gewaltigen zelligen Infiltration, die in der Epithelschicht am stärksten ist und nach der Tiefe an Intensität abnimmt, aber auch in der „Muscularis" noch deutlich in die Erscheinung tritt. An manchen Schnitten ist die zellige Infiltration weniger ausgesprochen als an andern, ist jedoch als solche überall vorhanden. Im Lumen des Ganges liegen stellenweise größere und kleinere Leukocytenrasen, in denen intraleukocytäre Gonokokken leicht zu finden sind. Die oberflächlichen Epithellagen sind stellenweise abgelöst oder im Begriff sich abzulösen, so daß die Oberfläche des Ganges in manchen Schnitten wie ausgefranst aussieht. Gonokokken finden sich spärlich zwischen den Epithelzellen in Kolonien und einzeln, in Eiterzellen zwischen den Epithelzellen noch spärlicher. Unterhalb der Epithelschicht konnte ich keine Gonokokken finden. Erwähnt sei noch, daß



die Blutgefäße in den Schnitten öfter mit polynucleären Leukocyten vollgepfropft waren.

Die Literatur über die akzessorischen Gänge am Penis ist außerordentlich umfangreich. Die dringend anempfohlene Kürze der Arbeiten zwingt mich, nur das für meinen Fall Wichtigste zu berücksichtigen. Die von vielen Seiten noch immer gebrauchte Bezeichnung „paraurethrale" Gänge für alle am Penis vorkommenden Gänge sollte endlich aufgegeben werden. A. Lichtenberg[1]) betont mit Recht, daß die Bezeichnung „paraurethral" am besten in der Anatomie des männlichen Genitalorgans gemieden wird, weil diese Bezeichnung für ganz bestimmte Bildungen der weiblichen Urethra vorbehalten ist, welche mit keinem der am Penis vorkommenden Gänge ein Analogon haben. Nur die Bezeichnung „akzessorisch" ist korrekt. Eine Klassifizierung der verschiedenen in Betracht kommenden Bildungen ist von einer Reihe von Autoren gemacht worden, so von Harmonic, Rona, Jadassohn, Stieda, Paschkis u. a. Ich halte den Vorschlag von Lichtenberg für den glücklichsten, der dahin geht, zur schnelleren Orientierung die akzessorischen Gänge nach ihrer Topographie einzuteilen in solche am Orificium urethrae externum (Orificialgänge), im Frenulum, im Praeputium, in der Raphe und am Dorsum penis.

Der von mir untersuchte und beschriebene Fall gehört demnach zu den akzessorischen Gängen der Raphe (Ductus cutanues bzw. subcutaneus penis nach A. Stieda[2]). Gegenüber allen zur selben Kathegorie gehörenden akzessorischen Gängen, welche bisher beschrieben wurden, zeichnet er sich durch seine ungewöhnliche Länge von 10 cm aus. Sein histologischer Bau weist eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Bau der Urethra auf. Auch bei der Urethra, wie bei unserm Fall, verlieren sich die Bündel glatter Muskelfasern nach der Mündung zu, es fehlen aber alle drüsigen Formationen und Zellen mit Protoplasma von Drüsencharakter. Als doppelte Harnröhre ist der Gang jedoch keineswegs zu deuten, er stand mit der Urethra in keinem Zusammenhang und endete blind weit ab von der Urethra in der Raphe des Scrotums. Lichtenberg[3]) kommt auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Untersuchungen bezüglich der akzessorischen Gänge in der Raphe zu dem Ergebnis, daß sie aus abgeschnürten Teilen des Urogenitalseptums entsprossene Drüsen sind, welche mit den entsprechenden submukösen Drüsen eine vollkommene Analogie zeigen. „Wird von dem Urogenitalseptum eine im Augenblick der Abschnürung schon fertig determinierte Drüsen-

[1]) A. Lichtenberg, Über die Entwicklungsgeschichte einiger akzessorischer Gänge am Penis. Beitr. z. klin. Chir. 48. Heft 2.

[2]) A. Stieda, Die akzessorischen Gänge am Penis. Arch. f. klin. Chir. 77, Heft 1.

[3]) l. c.

anlage abgeschnürt, so entwickelt sich daraus die entsprechende Drüse — ein akzessorischer Gang." Für den von mir beschriebenen akzessorischen Gang kann diese entwicklungsgeschichtliche Deutung auf keinen Fall in Frage kommen. Die Länge und histologische Struktur des Ganges kann unmöglich mit einer vom Urogenitalseptum abgeschnürten Drüsenanlage in Zusammenhang gebracht werden, selbst zugegeben, daß infolge der gonorrhoischen Infektion (die aber erst 10 Tage bestand) das Drüsenepithel des Ganges völlig zerstört und durch fremde Elemente ersetzt sein könnte. Lichtenberg gibt aber in seinen Ausführungen auch die Möglichkeit folgender entwicklungsgeschichtlicher Bildung eines „Ductus cutaneus" in der Raphe an. Bei der Entfaltung des Urogenitalseptums können sich an jeder Seite je eine oder je zwei Falten entwickeln. Entstehen je zwei Falten, so wird das entfaltete Septum auch in der Mitte spornförmig vorgetrieben. Bleibt beim Vorrücken die laterale Mesodermfalte gegen die mediale zurück, so kann sich das Mesoderm in der Höhe der oberen (medialen) Falte zuerst vereinigen und dadurch die unteren Partien in die Hautebene hinausschieben. Haben sich nun die unteren Teile der Epithelflächen noch rechtzeitig aneinandergefügt, so werden ihre Zellen in die Degenerationszone hinausgeschoben, während sich die zwei Keile zur breiten Raphe vereinigen. Andernfalls wird der zunächst nach innen gerichtete Längsspalt nach außen umgestülpt. In jedem Fall wird der median gelegene Querspalt in die Ebene der Haut hinausgeschoben, falls dieser als Spalt bestehen bleibt. In der Regel wird der Druck der lateralen Keile die Epithelflächen auch in den unteren Partien aneinander bringen und der schmale Spalt durch die von beiden Seiten her wirkende Spannung geschlossen werden. Wird der Spalt sowohl oben am Epithel des Urogenitalkanals wie unten abgeschnürt und schließt er sich nicht, so bildet sich ein Gang in der Raphe, der je nach seiner Entstehung Haut- oder Schleimhautcharakter tragen kann. Für unseren Fall kommt m. E. allein diese entwicklungsgeschichtliche Erklärung in Betracht.

Die mikroskopischen Bilder bezüglich der gonorrhoischen Infektion des Ganges bringen in der Hauptsache eine Bestätigung der auch von anderen erhobenen Befunde. Die gelegentliche isolierte gonorrhoische Infektion accessorischer Gänge am Penis ist schon mehrmals beschrieben worden, bleibt in jedem Fall aber etwas Auffallendes, vielleicht Zufälliges. In unserm Falle ist sie verständlicher, als bei der isolierten gonorrhoischen Infektion akzessorischer Gänge am Orificium urethrae, am Praeputium und Frenulum, weil bei uns die Öffnung des infizierten Ganges sehr weit vom Orificium urethrae entfernt lag.

Der beschriebene akzessorische, isoliert gonorrhoisch infizierte Gang nimmt sowohl anatomisch als entwicklungsgeschichtlich eine Sonderstellung ein, weshalb ich die Veröffentlichung für gerechtfertigt halte.



Das tuberkulöse Erythema annulare centrifugum.

Von
Prof. **B. Spiethoff.**

(Aus der Hautklinik Jena.)

In den letzten drei Jahren beobachtete ich zwei Fälle eines annulär fortschreitenden chronischen Erythems, die dem von Darier unlängst aufgestellten Symptomenkomplex der Erythème annulaire centrifuge zuzurechnen sind. Seitdem durch Lipschütz die Aufmerksamkeit auf das Erythema chronicum migrans gelenkt ist, mehren sich die Berichte über ähnliche Fälle in Deutschland. In Frankreich scheint der Symptomenkomplex — nach den Äußerungen von Darier — seltener beobachtet zu werden.

Fall 1. Im Herbst 1916 trat am r. Unterschenkel ein roter Knoten auf, der keine Beschwerden auslöste. Vor etlichen Wochen zeigte sich an demselben Unterschenkel eine Rötung, die von dem Knoten ausging und sich nach dem Knie zu ausdehnte.

Pat. ist stets gesund gewesen. In der Familie keine Tb.

Befund: Großes kräftiges Mädchen von gesundem Aussehen. 16 Jahre alt. Innere Organe o. B.

Vier Finger breit über dem äußeren Knöchel des r. Unterschenkels eine pflaumengroße, teigig weiche, leicht vorgewölbte, unscharf begrenzte, leicht gerötete, nicht druckempfindliche, bis in die Subcutis reichende Schwellung. Von diesem Herd ausgehend ist im Bereich des ganzen vorderen Umfangs des r. Unterschenkels bis handbreit unter der Kniescheibe die Haut leicht bläulichrötlich verfärbt, nicht infiltriert, nicht schuppend. Eine Abgrenzung nach außen hin findet der Herd in seiner oberen Hälfte durch ein circinär gestaltetes, stark eingebuchtetes, stellenweise diskontinuierliches, $^1/_2$—3 cm breites, hellrotes, nichtinfiltriertes Erythem. Keine Schuppung. Über den weiteren Verlauf ist zu berichten, daß innerhalb weiterer 2 Monate der Erythemherd sich nicht weiter ausdehnte, um sich dann aber plötzlich um zwei Querfinger gegen das Knie vor zu schieben. Es gab Zeiten, in denen das Erythem weniger hervortrat. Nach mehrmonatiger Behandlung mit Sonnenbädern, künstl. Höhensonne und Röntgen-Tiefenbestrahlung ging der Knoten und das Erythem allmählich zurück. Das Erythem blaßte mehr und mehr ab und war oft nur noch auf kurze Zeit zu sehen, besonders wenn der Fuß einige Zeit entblößt war. An die Stelle des Knotens trat ein rötlich-blaues Erythem.

Pirquetreaktion: 24 Stunden nach der Impfung im Bereich des Eryth. ind. ein 20 : 20 mm großes, massiges, erhabenes Infiltrat, im Erythemherd und



im Gesunden am l. Unterschenkel ein 15 : 15 mm großes Infiltrat, das weniger derb und erhaben ist als die Reaktion im Herde des Eryth. ind.

Histologische Untersuchung: Erythema induratem: Epithel ohne Veränderung. Im Stratum subpapillare locker stehendes diffuses Infiltrat mit Neigung zu kleinen Haufen. In den tiefen Lagen bewahrt die Infiltration Herdform. Die Herde werden nach der Subcutis hin größer und dichter, erreichen um die Schweißdrüsen Knäuel das höchste Ausmaß. Einige Knäuel cystisch erweitert, in einigen Wucherung des Epithels bis zum Verschluß. Gefäße stark gefüllt, einige kleine Blutungen. An einigen Gefäßen Wucherung der Intima. Lymphgefäße z. T. erweitert. Zellarten des Infiltrats: Rund- und große Bindegewebszellen, keine Riesenzellen, kein tuberkulöser Aufbau der Herde.

Einfaches Erythem: Das Bild der Gewebsveränderungen ist ein den klinischen Verhältnissen entsprechend verkleinerter Abklatsch des Eryth. indurat.

Fall 2. Seit kurzer Zeit bemerkt Pat. über dem äußeren und inneren Knöchel des r. Unterschenkels einen roten Fleck, der größer wurde. Nie krank gewesen. In der Familie keine Tb.

Befund: 16jähriges, gut genährtes, kräftiges Mädchen. Am r. Unterschenkel außen und innen über dem Knöchel ein fünfmarkstückgroßes, leicht erhabenes Erythem von roter Farbe. Nach 5 Wochen hatte sich aus diesen beiden Herden je ein handtellergroßes Gebilde entwickelt, das im Zentrum keine Veränderungen aufwies, nach außen von einem circinären Erythemband umsäumt war, das leicht erhaben, erhöht resistent und hellrot war. Die beiden annulären Herde berührten sich.

Unter den linken Nates befand sich ein ovaler, der Gesäßfurche paralleler Herd von 11 : $3^1/_2$ cm, der sich von den beiden anderen nur dadurch unterschied, daß die Mitte leicht bläulichrot verfärbt war — fast entsprechend dem leicht lividen Ton dieser großen Region. Jucken oder Brennen bestand nicht.

Pirquet: 1. Probe: 12 Stunden nach der Impfung im Herd und Gegenherd 0. Nach 24 Stunden Herd 10 : 10 mm, im Gegenherd 2 : 2.

2. Probe an neuen Stellen: Nach 12 Stunden im Herd 5 : 5 mm große Papel, im Gegenherd 0. Nach 24 Stunden Herd 10 : 10 mm, Gegenherd 2 : 2 mm. Die Reaktionen an Gegenherden klingen schnell ab, die Reaktionen an den Herden werden derbe kleine Knoten.

In allen wesentlichen Punkten stimmen die beiden Fälle mit dem von Darier als Erythème centrifuge annulaire bezeichneten Symptomenkomplex überein: Reines Erythem. Zentrifugales Wachstum. Bildung von Kreisen oder Kreissegmenten. Kontinuierliche oder in späteren Stadien gelegentlich auch diskontinuierliche Randzone, so daß manchmal der Zusammenhang mit dem anderen Teil des ursprünglichen Einheitsherdes unterbrochen ist. Anfangs schnelles, später langsames Wachsen, schließlich Stillstand. Anfänglich ist die Randzone infiltriert, später bildet sie oft ein einfaches Erythem. Das Innere des Herdes ist entweder nicht verfärbt oder von bläulichrotem Farbenton. In keinem Teile des Herdes jemals Schuppung oder Atrophie. Die Neigung zu größerem Umfang. Die Chronitität. Die Zahl der Herde ist in bisherigen Beobachtungen recht verschieden gewesen. Die in Deutschland als Erythema migrans chronicum beschriebenen Fälle wiesen stets nur einen, zu großem Umkreise auswachsenden Herd auf, während Dariers Fall und die von ihm dem Symptomenkomplex hinzugerechnete



Beobachtung von Sachs eine große Zahl von Gebilden zeigte, die entsprechend kleiner waren. Riehl hob — vor der Arbeit von Darier — das solitäre Auftreten besonders hervor. Lokalisiert fanden sich die Erytheme im Fall von Sachs besonders am Rumpf, weniger an den oberen Extremitäten und noch spärlicher an den unteren. Im Fall Lipschütz ging der Prozeß von dem l. Trochanter aus, schob sich weiter über die Gesäßgegend auf den Rücken. Im Falle Kerls nahm das Erythem von der Brustwarze seinen Ausgang, den Riehl am häufigsten am Knie sah. Im Falle Darier waren die Lendengegend, das Gesäß, die Beugeseiten der Oberschenkel, weniger die Seitenteile des Rückens, die Streckseiten der Oberschenkel und die Unterarme befallen. Meine beiden Beobachtungen zeigten als die bevorzugten oder einzig befallenen Stellen die Unterschenkel.

Anhaltspunkte für die Ursache konnten Sachs, Lipschütz, Darier, Bruhns nicht erbringen.

Lipschütz schließt ein autotoxisches, toxisches, medikamentöses, infektiöses Erythem aus und denkt mehr an eine selbständige Hauterkrankung. Die Tatsache, daß der Vater der Patientin an Lungentuberkulose gestorben ist, und die Patientin 6 Jahre vor dem Auftreten der Hauterscheinungen einen Lungenspitzenkatarrh gehabt hat, verwertet L. bei der ätiologischen Erörterung nicht.

Die Vermutung von Lipschütz, daß das Erythem ein selbständiger, also ätiologisch einheitlicher Symptomenkomplex, eine Entité morbide, sei, findet in den Beobachtungen von Kerl, Marie Kaufmann und mir keine Stütze. Im Fall Kerl ging das Erythem von einer Verletzung aus und Marie Kaufmann sah solche Fälle im Anschluß an den Riß von Ixodes Ricinus.

Die tuberkulöse Natur des Erythems in meinen Beobachtungen sehe ich als gesichert an. Zu dieser Feststellung im zweiten Falle führte mich nur der Zufall, daß in dem ersten Fall das Erythema centr. annul. zusammen mit einem Erythema indurat. vorkam. Der positive Ausfall der Pirquetgegenreaktion am Knoten des Falles 1 beweist die tuberkulöse Natur dieses Herdes. Die Gegenreaktion im Erythembereich der 1. Beobachtung ist nicht positiv ausgefallen. Das schließt die tuberkulöse Herkunft nicht aus: der Herd war zur Zeit nicht aktiv, flach, nicht in Ausbreitung begriffen. Die fehlende positive Kontrastprobe wird hier durch den Zusammenhang des Erythems mit dem Erythema induretum und dem Fehlen eines anderen Grundes für das Erythem, z. B. Verletzung, sekundäre Infektion usw. ersetzt. Die zweite Beobachtung erinnerte mich derart an den ersten Fall, daß ich die Pirquetgegenprobe anstellte, die positiv ausfiel. Bei jeder derartigen Pirquetprobe ist Wert darauf zu legen, daß die Gegenprobe im Bezirk der Herdimpfung angestellt wird, da wenigstens beim Pirquet



die verschiedenen Hautgegenden verschieden reagieren, und die Proben nur bei Berücksichtigung dieser Tatsache zu verwerten ist.

Die Differentialdiagnose ist von Darier eingehend erörtert worden. Eine Überlegung, die Darier gar nicht anstellt, zu der mich aber das Zusammentreffen eines Tuberkulides (Eryth. induratum) mit dem Erythema centrif. annulare und die tuberkulöse Natur beider Fälle zwingt, ist die Beziehung unserer Erythemform zu anderen Erythemen auf tuberkulöser Grundlage. Brocq beschreibt ein Erythème centrifuge symétrique (Lupus erythematodes) und eine Variante als Variété erythémateuse pure. Wenn sich auch einzelne Symptome gleichen, so weicht der Komplex der Symptome doch voneinander ab: Bei Erythème centrifuge annulaire Darier sind Schuppen oder Atrophie nie beobachtet, beim Erythème centrifuge symétrique Brocq kommen zwar auch Herde ohne Schuppung und Atrophie vor, neben ihnen aber doch oft solche mit Schuppung oder Atrophie, sei es gleichzeitig nebeneinander oder im Krankheitsverlauf. Das Erythem Brocq neigt zu Flüchtigkeit, Symmetrie und zu Prädilektio für das Gesicht. Auch der Variété erythémateuse pure gegenüber sind die Unterschiede deutlich genug. Neigung zur Symmetrie, Vorliebe für das Gesicht, Flüchtigkeit der Erscheinungen, sie kommen und gehen; geringere Neigung zum zentrifugalen als zum „extensiven" Fortschreiten, Übergänge zum Erythème centrifuge symétrique typique und fixen Form des Lupus erythematodes. Als eine weitere Form der Erythème centrifuge symétrique Brocq gibt Longlet die Erythèmes perstans an mit Lokalisation besonders an den Wangen, an der Stirn; Symmetrie herrscht auch hier vor. Eine Neigung zur Ringbildung besteht nicht. Weiterhin sind als Erythema perstans chronische, viele Jahre bestehende, in Ein- oder Mehrzahl vorkommende, gelegentlich stark juckende Erytheme am Rumpf und anderen Gegenden beschrieben, die sich von unserem Typus durch das Fehlen des zentrifugalen Fortschreitens und der Ringbildung abheben. Die Erytheme wurden zur Tuberkulose in Beziehung gebracht, teils weil sie sich bei tuberkulösen Menschen fanden, teils weil klinische Gründe den Gedanken nahe legten. Muchan stellte ein 15jähriges Mädchen vor, das seit $2^1/_2$ Jahren purpurrote Verfärbung der Schienbeine zeigte. Weber äußerte sich in der Aussprache nicht unwidersprochen, dahin, daß der Fall zur Bazinschen Krankheit gehöre, bei der er zwei Faktoren unterscheide, ein Erythema induratum und eine Art von Erythema perstans.— Auf die sonst vielfach bei Tuberkulösen beschriebenen mehr oder weniger flüchtigen Erytheme braucht hier nicht eingegangen werden, weil ihr klinisches Bild keine Bereicherungspunkte mit dem hier in Frage stehenden Symptomenkomplex hat. Auf spezifische Herdreaktion sind alle diese Erytheme nicht geprüft.

Die tuberkulöse Natur bringt meine Fälle ganz zweifelsohne in



Beziehung zur „Variété erythemateuse pure" des Lup. eryth. Auf der anderen Seite stehen sie auch mit dem Erythema induratum in Beziehung: Prädilektion an den unteren Extremitäten, Auftreten bei jungen Mädchen, Ausklingen des Erythema induratum in dem Falle 1 in ein einfaches Erythem, gleicher, nur quantitativ differenzierter Aufbau der Gewebsveränderungen in einer meiner Beobachtungen. Eine weitere Kasuistik wird ergeben, ob sich aus der großen Gruppe der Eryth. centrif. annul. durch Hinzutreten besonderer Momente — Lokalisation, Geschlecht, Alter — ein für die tuberkulösen Fälle charakteristischer Symptomenkomplex herausheben läßt.

Das Blutbild bei den verschiedenen Formen der Hauttuberkulose.

Von
Bodo Spiethoff.

(Aus der Hautklinik Jena.)

Die Arbeiten über das Blutbild bei inneren Tuberkulosen stimmen dahin überein: je geringer und günstiger der Prozeß, desto kleiner sind die Abweichungen von der Norm; in reinen Fällen — im großen und ganzen auch bei reinen Tuberkulose-Fieberzuständen, ohne Mischinfektion — besteht keine Vermehrung der weißen Blutkörperchen (L); im Verhältnis zur Schwere und Ausdehnung des Prozesses nimmt die Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links zu; die N (Neutrophilien) sind in der Menge herabgesetzt oder nicht verändert. Vermehrung der Lymphocyten (*L*) in der Menge spricht für leichtere, Abnahme für schwerere Krankheitsfälle. Mischinfektionen sind an einer Hyperleukocytose der L und der N mit oder ohne Verminderung oder auch Vermehrung der *L* zu erkennen. Leukopenie wird in ernsten Fällen, evtl. auch bei Miliartuberkulose, beobachtet.

Nur mit Vorbehalt und Einschränkung wird von einem Blutbilde bei Hauttuberkulose zu sprechen sein. Im strengen Sinne des Wortes ist dies nur gestattet, wenn sich die Tuberkulose ausschließlich auf der Haut abspielt. Diese Voraussetzung wird nur in seltenen Fällen mit Sicherheit anzunehmen sein — selten im Verhältnis zum üblichen klinischen Material —. In den meisten Fällen von Lup. vulg. z. B. ist die Entscheidung, ob äußere oder hämatogene Infektion der Haut vorliegt, bekanntlich nicht herbeizuführen, und bei den Tuberkuliden ist ein inneres, Tuberkulosebacillen abgebendes Depot anzunehmen. Von einem Blutbilde bei Hauttuberkulose wird man in der Praxis dann sprechen können, wenn die Tuberkulose auf der Haut im klinischen Bilde die Dominante ist. Daraus geht schon hervor, daß zur Ermittelung des dominierend befallenen Organs der anderweitigen Lokalisation der Tuberkulose größte Aufmerksamkeit gewidmet werden muß, daß alle Hilfsmittel zur Aufdeckung versteckter innerer Tuberkulose — Röntgendurchleuchtung — heranzuziehen sind.

Im großen und ganzen soll in dieser Arbeit nur das Bild bei einigen Formen der Hauttuberkulose wiedergegeben werden; soweit es die bis-



herigen Untersuchungen gestatten, ist auch die Frage der prognostischen Bewertung des Blutbildes und die Beziehungen des Blutbildes zu Immunitätsreaktionen berücksichtigt. —

Die in der Literatur bislang vorliegenden Mitteilungen sind hier nicht zusammengestellt, da die Methode, mittels der die Ergebnisse gewonnen sind, strengen Anforderungen nicht genügt.

Wer sich systematisch mit der morphologischen Hämatologie beschäftigt, wird immer mehr und mehr die Notwendigkeit einsehen, das Ergebnis aus einer möglichst großen Zahl von Einzeluntersuchungen zu ziehen. Ohne hier auf die Begründung meiner Methode einzugehen, sei nur mitgeteilt, wie die Zahlen gewonnen sind und was sie bedeuten.

Dem Ergebnis liegen 16 Einzeluntersuchungen zugrunde, an vier einander folgenden Tagen je 4 Untersuchungen zu bestimmten Stunden. Die Darstellung des Ergebnisses geschieht in einer Formel, die für einen gesunden Menschen etwa so lautet:

$$5\,\frac{3{,}3 \cdot {}^1\!/_{11} \cdot {}^1\!/_3}{5 \cdot 260}\cdot L\,1{,}2 \cdot {}^1\!/_5 \cdot {}^1\!/_2 \,.$$

Die erste Zahl, die den Zahlen über und unter dem Strich vorgestellt ist, gibt die Gesamtzahl der L an; die Zahlen über dem Strich der Reihenfolge nach: Menge der N — Durchschnittszahl aus allen Zählungen —; die Zeitspannung, d. h. der Unterschied zwischen dem Maximum und Minimum der Gesamtzahl der N aus den einzelnen Tageszählungen, ausgedrückt in dem Verhältnis dieser Spannung zur Durchschnittszahl der N; Tagesspannung, d. h. die Durchschnittsdifferenz zwischen Maximum und Minimum der 4 Zählungen des einzelnen Tages, ausgedrückt im Verhältnis zur Durchschnittszahl der N.

Unter dem Strich entsprechen die Zahlen folgenden Größen: Zellzahl der 1. Klasse im Arnethschen System; Kernlappenzahl nach Bonsdorff.

Die Formel *L* weist an Größen auf: Durchschnittszahl, Zeitspannung, Tagesspannung.

Sind wichtige Veränderungen an den übrigen Zellarten des Blutes zu verzeichnen, so lassen sie sich unter Voraussetzung des entsprechenden Anfangsbuchstabens leicht dem Schema einfügen. Nur die absoluten Zahlen sind angegeben. Die Zahl der L, N und *L* muß mit 1000 multipliziert werden. Die Verhältniszahlen, die in gewissen Fällen die Störungen des Blutlebens besser als die absoluten Zahlen beleuchten, sind aus den angeführten absoluten Zahlen leicht zu überblicken.

Lupus vulgaris.

Die Untersuchungen umfassen kleine und große Fälle, mit typisch chronischer, weniger langsamer und schneller Entwicklung. Bis auf einen schnell verlaufenden Krankheitsfall mit leicht febriler Temperatur



fieberte niemand. In 2 Fällen lag ein einseitiger Lungenspitzenkatarrh vor, sonst waren an inneren Befunden röntgenologisch oft eine mehr oder weniger starke Hiluszeichnung festzustellen, die angesichts der Häufigkeit solchen Befundes beim Menschen keine besondere Würdigung verdient.

Vergleicht man die Blutbefunde nach den verschiedenen Gesichtspunkten, nach der Ausdehnung des Hautleidens, nach dem Entwicklungsgang der Krankheit, nach dem Ausgang des Gesamtleidens, so läßt sich nur feststellen, daß — im Gegensatz zu den Erwartungen — all diesen verschiedenen Umständen kein entsprechendes Gruppenblutbild der Blutreaktion entspricht. Wieweit das Blutbild praktisch und unter bestimmten Gesichtspunkten theoretisch zu verwenden ist, soll später im Zusammenhang erörtert werden.

A. Lupus vulg. ohne inneren Befund.

1. Toni B., 23 Jahre. Kleiner, sehr chronisch verlaufender Fall. Lunge o. B. Reaktion auf Partialantigen fiel schwach aus.

$$6\,\frac{3{,}4\,;\ ^1/_2\,;\ ^1/_{2.4}}{7\cdot 310}\,L\,2\cdot{}^1/_{10}\cdot{}^1/_2 =$$

Isonormocytose und Perlabilität der N, mäßige Hypercytose und Sublabilität der L.

2. Elli V., 18 Jahre. Kleiner Herd, chronischer Verlauf, starke Hiluszeichnung. Partialantigen-Reaktion schwach.

$$10\,\frac{7}{11\cdot 288}\,L\,1{,}6 =$$

Anisohypercytose der N, geringe Hypercytose der L.

3. Marie S., 17 Jahre. Chronischer Verlauf, mittelgroßer Herd am Fuß. Tb. in der Familie.

$$5{,}4\,\frac{2{,}4\cdot{}^1/_{13}\cdot{}^1/_2}{9\cdot 28}\,L\cdot 2{,}7\,;\ ^1/_4\cdot{}^1/_4 =$$

Anisohypocytose und Normolabilität der N, Hypercytose und Normolabilität der Zeitspannung, Sublabilität der Tagespannung der L.

4. E., 20 Jahre, Soldat. Sehr großer, multipler Fall mit sehr schneller Ausbreitung und Ende nach 2jährigem Krankheitsverlauf an Miliartuberkulose.

$$7\,\frac{4{,}5\,;\ ^1/_5\cdot{}^1/_3}{19\cdot 230}\,L\,1{,}3\,;\ ^1/_5\cdot{}^1/_2 =$$

Anisonormocytose und Perlabilität der N, Normocytose und Normolabilität der L.

5. Marta Z., 23 Jahre. Großer Gesichtslupus, angefangen mit dem 13. Jahre, einzelne mit Krusten bedeckte Ulcerationen. Partialantigen-Reaktion zur Zeit beider Zählungen mittleren Grades.

$$8\,\frac{5{,}7}{8\cdot 260}\,L\,1{,}3 =$$

Anisohypercytose der N, und Normocytose der L, nach dreimonatiger örtlicher und allgemeiner Lichtbehandlung:



$$5{,}4\,\frac{3{,}5;\ {}^1/_5;\ {}^1/_2}{6\cdot 300}\,L\,0{,}9\cdot {}^1/_2\cdot {}^1/_2 =$$

Isonormocytose und Perlabilität der N, Hypocytose und Perlabilität der *L*. Das Blutbild der N wies nach der Behandlung also eine wesentliche Besserung auf, das Bild der *L* eine ausgesprochene Verschlechterung. Der Fall ist noch nicht abgeschlossen.

B. Lupus vulg. mit innerem Befund.

1. Lina W., 50 Jahre. In der Familie Tb. Vor $^1/_2$ Jahre die ersten Zeichen von Gesichtslupus, der jetzt die Nase und eine Gesichtshälfte einnimmt. Katarrh über der rechten Lungenspitze, verbreiterte Hiluszeichnung. Links sechs nagelkopfgroße krusto-ulceröse Stellen. Partialantigene-Reaktion schwach.

$$7\,\frac{3{,}3;\ {}^1/_5\cdot {}^1/_3}{13\cdot 260}\,L\,1{,}9;\ {}^1/_6\cdot {}^1/_2 =$$

Anisonormocytose und Perlabilität der N, mäßige Hypercytose und Normolabilität der *L*.

2. Henriette Sch., 44 Jahre. Mittelgroßer Lupus des Gesichts mit einzelnen ulcerösen Stellen. Mäßig langsame Entwicklung (3 Jahre), rechts Lungenspitzenkatarrh. Partialantigene-Reaktion mittel.

$$9\,\frac{6\cdot {}^1/_4\cdot {}^1/_4}{8\cdot 290}\,L\,2{,}2\cdot {}^1/_8\cdot {}^1/_2 =$$

Anisohypercytose und Perlabilität der N, Hypercytose und geringe Sublabilität der *L*.

3. R., 22 Jahre. Mann. Kleiner Fall von Lupus vulg. mit starker Lymphdrüsentuberkulose.

Vor der Behandlung:

$$\frac{6}{32\cdot 190}\,L\,1{,}2 =$$

Anisohypercytose der N, und Normocytose der *L*.

Nach mehrmonatiger örtlicher und allgemeiner Lichtbehandlung, die die Drüsentuberkulose sehr gut, den Lupus weniger gut beeinflußt hatte:

$$\frac{3{,}8}{13\cdot 260}\,L\,1{,}7 =$$

Anisonormocytose der N, und geringe Hypercytose der *L*, also eine wesentliche Aufbesserung des N Bildes (Verschwinden der Hypercytose und geringere Verschiebung des N Bildes nach links) und der *L*, und trotzdem schlechte Heilungstendenz des Lupus.

Lupus vulg. mit multiplen Sarkoiden Darier-Roussy.

Anna K., 21 Jahre. Beginn des Leidens vor 2 Jahren. Kräftiges Mädchen. Keine hereditäre Belastung. Lunge o. B., röntgenologisch starke Hiluszeichnung. Zur Zeit der 1. Blutzählung Partialantigene-Reaktion schwach positiv, bei der 2. Zählung, nachdem unter allgemeiner und örtlicher Lichtbehandlung die Hauterscheinungen abgeheilt waren, sehr schwach positiv.

April 1919:

$$5\,\frac{3\cdot {}^1/_7\cdot {}^1/_2}{32\cdot 190}\,L\,0{,}8\cdot {}^1/_5\cdot {}^1/_2 =$$

Anisohypocytose und mäßige Perlabilität der N, Hypocytose und Normolabilität der *L*.



April 1920:

$$5{,}7\,\frac{3{,}3\,;\ {}^{1}/_{11}\cdot{}^{1}/_{3}}{12\cdot 260}\,L\,1{,}5\,;\ {}^{1}/_{3}\cdot{}^{1}/_{3} =$$

Anisonormocytose und Normolabilität der N, Normocytose und mäßige Perlabilität der *L*.

Das Blutbild hat unter Behandlung eine wesentliche Aufbesserung erfahren bei den N und den *L*.

Tuberculosis colliquativa ulcerosa serpig. progress.

R., 40jähriger Mann. Keine hereditäre Belastung. Innere Organe o. B. Nach 2jährigem Krankheitsverlauf Exitus an Miliartuberkulose. Blutzählung erfolgte ein Jahr vor dem Tode.

$$10\,\frac{7}{18\cdot 230}\,L\,1{,}6 =$$

Anisohypercytose der N, mäßige Hypercytose der *L*.

Erythema indurat. Bazin.

1. Erna B., 20 Jahre. Seit 2 Jahren bestehend. Kein nachweisbarer innerer Organbefund.

$$5{,}5\,\frac{3{,}8}{9\cdot 260}\,L\,1{,}2 =$$

Anisonormocytose der N, Normocytose der *L*.

2. Charlotte D., 17 Jahre. Seit 1 Jahr bestehend. Innere Organe o. B.

$$5{,}7\,\frac{2{,}6}{6\cdot 290}\,L\,2{,}4 =$$

Isophypocytose der N, Hypercytose der *L*.

Lichen scrophulosorum.

Max Pf., 18 Jahre. Seit $^{1}/_{2}$ Jahre bestehend, rechte Lungenspitze suspekt.

$$6\,\frac{2{,}9\,;\ {}^{1}/_{3}\cdot{}^{1}/_{2}\ \ E\,0{,}5}{5\cdot 280}\,L\,2\cdot{}^{1}/_{4}\cdot{}^{1}/_{2} =$$

Normohypocytose und Perlabilität der N, Hypercytose und Normolabilität der *L*, Eosinophilie.

Tuberkulin-Kontrastprobe mit Tuberkulin-Salbe positiv.

Lupus erythematodes.

Die von mir schon früher mitgeteilten Befunde wurden durch weitere Untersuchungen bestätigt. Ich sagte damals, daß diesen Untersuchungen beim Lupus erythematodes insofern eine besondere Bedeutung zukäme, als ein in den Grundzügen einheitliches Blutbild das einigende ätiologische Band aller Fälle dieses Symptomenkomplexes bilden kann, und daß, wenn unter der Wucht aller sonstigen Gründe eine Einheitsursache anzunehmen ist, nur die Tuberkulose in Betracht kommt. Durch Vergleich des Blutbildes beim Lupus erythematodes und Lupus vulgaris, besonders aber durch die Tatsache, daß das Blut-

bild beim Lupus erythematodes gleichmäßig war in Fällen, in denen auf Tuberkulin eine positive Herdreaktion eintrat oder nicht, scheint mir ein Zweifel an der tuberkulösen Natur nicht mehr am Platze.

Lupus eryth. chron. ohne inneren Befund.

1. Luise B., 30 Jahre. Kleiner Fall. Keine Herdreaktion auf subcutane Injektion bis 6 mg.

$$6{,}5 \frac{4}{16 \cdot 240} L\, 1{,}4 =$$

Anisonormocytose der N, Normocytose der *L*.

2. Käthe Th., 27 Jahre. Kleiner Fall. Positive Pirquet-Kontrastreaktion 1 Jahr vor der Blutzählung. Vorbehandelt mit allgemeiner und örtlicher Lichtanwendung 1 Jahr vor der Blutzählung. Zur Zeit der Blutzählung noch kleinerer Herd am Nasenrücken.

$$6{,}4 \frac{4 \cdot {}^1/_5 \cdot {}^1/_2}{5 \cdot 300} L\, 2 \cdot {}^1/_4 \cdot {}^1/_2 =$$

Isonormocytose und Perlabilität der N, Hypercytose und Normolabilität der *L*. Das günstige Blutbild wird eine Folge der früheren Behandlung sein.

3. Olga K., 23 Jahre. Großer Fall. Beginn vor 2 Jahren. Halsdrüsen beiderseits vergrößert. Innere Organe o. B. Positive Pirquet-Kontrastreaktion, nach langer örtlicher und allgemeiner Behandlung Abheilen aller Erscheinungen. Freigeblieben 2 Jahre, dann Exitus an L. e. acut. febr. (der Fall wird bei L. e. acutus behandelt).

$$4 \frac{2 \cdot {}^1/_4 \cdot {}^1/_2}{13 \cdot 230} L\, 1{,}9 \cdot {}^1/_6 \cdot {}^1/_2 =$$

Anisohypocytose und Perlabilität der N, mäßige Hypercytose und Normolabilität der *L*.

4. Marie W., 24 Jahre. Mittelgroßer Fall.

$$4{,}6 \frac{2{,}5\,;\ {}^1/_4\,;\ {}^1/_4}{13 \cdot 250} L\, 1{,}5\,;\ {}^1/_5 \cdot {}^1/_3 =$$

Anisohypocytose und Perlabilität der N, Normocytose und Normolabilität der *L*.

5. Helene E., 26 Jahre. Mittelgroßer Fall. Familäre Belastung mit Tb. Pirquet-Konstraktreaktion negativ. Patientin erkrankte 2 Jahre nach der Blutzählung an rechtem Lungenspitzenkatarrh.

$$4 \frac{1{,}7}{11 \cdot 250} L\, 1{,}8 =$$

Anisohypocytose der N, mäßige Hypocytose der *L*. (Der Fall wird uns später bei den Fällen von L. m. mit Komplikationen nochmals beschäftigen).

6. Klara, L. 23 Jahre. Mittelgroßer Fall.

$$5 \frac{2{,}2}{16 \cdot 240} L\, 1{,}6 =$$

Anisohypocytose der N, mäßige Hypercytose der *L*.

Fünf Jahre später, nachdem Patientin verschiedentlich allgemein und örtlich behandelt war und sich die Erscheinungen bis auf vereinzelte kleine Herde an den Fingern zurückgebildet hatten, ergab die Blutuntersuchung folgendes Ergebnis:

$$6 \frac{3{,}6}{7 \cdot 270} L\, 1{,}1 =$$

Isonormocytose der N, Normocytose der *L*.



Lupus erythematodes subacutus.

Olga H., 34 Jahre. Subfebrile Temperaturen. Herde im Gesicht und an den Extremitäten. Beginn des Leidens vor 5 Monaten unter Schwellungszuständen im Gesicht und mit Fieber. Innere Organe o. B. Röntgenologisch: ausgeprägte Hiluszeichnung nicht vorhanden.

$$4 \frac{2 \cdot {}^1/_2 \cdot {}^1/_2}{5 \cdot 280} L\, 1{,}6 \cdot {}^1/_2 \cdot {}^1/_2 =$$

Isohypocytose und Perlabilität der N, Hypercytose und Perlabilität der *L*.

Lupus erythematodes acut. febrilis.

1. Marianne G., 20 Jahre.

$$8 \frac{7}{14 \cdot 230} L\, 0{,}8 =$$

Anisohypercytose der N, Hypocytose der *L*. Unter den N Myeloblasten und Myelocyten. Rote Bl. 2 720 000. Hgl. nach Sahli 52.

2. Frl. Gsch. Januar 1913 an einem L. e. chron. behandelt, die Blutuntersuchung ergab damals:

$$5 \frac{3}{16 \cdot 216} L\, 1{,}2 =$$

Anisohypocytose der N, Normocytose der *L*.

Juni 1913, 2. Aufnahme: Lup. e. acut. febril. mit Phlegmone an der Brust:

$$19 \frac{16}{26 \cdot 210} L\, 0{,}97 =$$

Anisohypercytose der N, Hypocytose der *L*.

3. Frl. B., 22 Jahre.

$$6 \frac{4}{21 \cdot 210} L\, 1{,}4 =$$

Anisonormocytose der N, Normocytose der *L*.

Einige Wochen später, kompliziert mit Pneumonie:

$$9{,}4 \frac{8}{25 \cdot 220} L\, 0{,}5 =$$

Anisohypercytose der N, Hypocytose der *L*.

4. Frl. D. Unkomplizierter Fall:

$$4{,}3 \frac{2{,}7}{23 \cdot 213} L\, 0{,}9 =$$

Anisohypocytose der N, Hypocytose der *L*.

5. Olga K. Der Fall wurde schon beschrieben bei den reinen unkomplizierten Fällen von L. e. chr. unter 3. Nachdem Patientin 2 Jahre ohne jegliche Erscheinungen geblieben war, stellten sich jetzt Schmerzen und Schwellungen in multiplen Gelenken ohne Fieber ein. Unter Salicyl gingen die Gelenkerscheinungen zurück, gleichzeitig aber traten an den Ohren einzelne Stellen eines L. e. mit borkigen Auflagerungen und Fieber auf. Behandlung mit $1^1/_2$ proz. Borwasserumschlägen, darauf starke Verschlimmerung und Übergreifen akuter Erscheinungen auf das ganze Gesicht; in diesem Stadium ergab die Untersuchung folgendes:



$5{,}8\,\frac{4}{13\cdot 220}\,L\,1{,}1$	I. Periode, unkompliziert.
$14\,\frac{9{,}4}{10\cdot 240}\,L\,3{,}9$	II. Periode, kleine umschriebene subcutane Eiterung im Gesicht.
$9\,\frac{5{,}3}{10\cdot 240}\,L\,2{,}4$	III. Bronchopneumonie.
$0{,}5\,\frac{0{,}2}{14\cdot 220}\,L\,0{,}3$	IV. Letales Ende.

Die Verfolgung des Blutbildes durch den ganzen Krankheitsverlauf war sehr interessant: in der 2. und 3. Periode sehen wir das Blutbild durch verschiedene Komplikationen ganz verschieden beeinflußt. Bei der Bronchopneumonie fiel gleich die geringe Hypercytose der N auf, und diese Besonderheit setzte sich im weiteren Verlauf immer mehr durch und führte schließlich zu einer sehr starken Hypocytose der N und *L*, wobei die N sogar noch unter die *L* sanken.

Zusammenfassung.

Die Blutveränderungen lassen sich nur erfassen, wenn methodisch der Ablauf des Blutlebens beobachtet wird.

Meine Methode besteht in 16 über 4 Tage verteilten fortlaufenden Untersuchungen.

Das Arnethsche Blutbild der N muß berücksichtigt werden, da sonst wichtige Befunde nicht erfaßt werden.

Bei den verschiedenen Formen der Hauttuberkulose sind im wesentlichen die gleichen Veränderungen wie bei innerer Tuberkulose.

Sehr leichte Infektionen können ein sog. normales Blutbild haben.

Der Grundzug des eigentlichen Tuberkuloseblutbildes in allen unkomplizierten Fällen ist die Hyperlymphocytose und die Anisohypocytose der N. Alle Übergänge zu diesem von dem normalen Bilde kommen vor.

Hypercytose der N ist nach meinen Untersuchungen höchstwahrscheinlich auf irgend etwas zurückzuführen, was man ganz allgemein Komplikation zu nennen pflegt.

Nur Komplikationen des Grundleidens in Form von Mischinfektionen des Tuberkuloseprozesses oder einer Infektionserkrankung anderer Organe als Folge des disponierenden Einflusses des Grundleidens für die Hypercytose verantwortlich zu machen, wäre zu eng gefaßt.

Ein kranker Körper, zumal mittels meiner Methode meist eine Perlabilität im Blutleben festgestellt werden konnte, reagiert auf irgendwelche Vorgänge somatischer oder psychischer Art anders als im gesunden Zustand. Solche Vorgänge bleiben uns in ihrem Wesen nicht selten ganz unbekannt, bieten oft genug kein anderes klinisches Zeichen und brauchen mit dem Grundleiden in keinem irgendwelchen Zusammenhang stehen.



Den einzelnen klinischen Formen der Hauttuberkulose oder Tuberkulide entsprechen nicht besondere Arten des Blutbildes. Namentlich zeigt das Blutbild bezüglich der Schwere seiner Veränderungen keinen Unterschied zwischen den sog. Hauttuberkuliden und den — Tuberkulosen, keinen Parallelismus in dieser Hinsicht mit irgendeinem Grade der Immunitätsreaktionen.

Die Ergebnisse beim Lupus erythematodes lassen weitere Blutforschungen auf dem Gebiete der Tuberkulide aussichtsreich erscheinen.

Die Möglichkeit, aus dem Blutbilde die Prognose zu stellen, ist nur bedingt. Fälle mit anfänglich schlechtem Blutbilde können gut, und günstig zu beurteilende Fälle schlecht ausgehen. Praktisch wichtig ist, daß das Blutbild — im Gegensatz zum sonstigen klinischen Bilde — Fälle anzeigt, die zu ungünstigem Verlaufe neigen. Ob diese Neigung zur Wirklichkeit wird, hängt von verschiedenen Umständen ab, auch von okkasionellen Momenten. Die richtige Würdigung des Blutbildes kann so ein sehr wichtiges Warnungszeichen werden, Arzt und Kranken zu besonderen Maßnahmen und erhöhter Vorsicht veranlassen. So wird es verständlich, wenn Fälle mit ursprünglich ungünstigem Blutbilde gut ausgehen und umgekehrt anfangs den Blutveränderungen nach günstig zu beurteilende Fälle schlecht enden.

Geben vor Beginn der Behandlung die Blutbefunde im allgemeinen keinen sicheren Anhaltspunkt für die Prognose, so kann eine Überwachung des Blutes während der Kur — die Allgemeinbehandlung (Licht) einschließt — unter Umständen einen Anhaltspunkt für die Kurdosierung geben. Nach allgemeinen hämatologischen Erfahrungen läßt sich sagen, daß an dem Blutbilde Vorgänge, die sich auf irgendwelcher Grundlage im Körper abspielen, oft früher zu erkennen sind als an anderen Symptomen und diese in ihrer Bedeutung an der Hand des Blutbildes sich leichter werten lassen. Reifes Urteil auf dem Boden eigener Erfahrung ist allerdings Voraussetzung für diese praktische Verwertung der Blutuntersuchungen.



(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Breslau [Direktor: Geh. Med. Rat Jadassohn].)

Zur Ätiologie und Symptomatologie der Alopecia areata.

Von
Dr. **Rudolf Spitzer,**
Volont.-Assistent der Klinik.

Das Krankheitsbild der Alopecia areata kann heute als recht scharf charakterisiert gelten. Noch ganz im unklaren aber sind wir über die Ätiologie; neben der — zumal früher in Frankreich — allgemein geltenden Anschauung vom parasitären Charakter der Erkrankung haben die Hypothesen von der trophoneurotischen (Joseph) und dystrophischen (Jacquet) Ätiologie Anerkennung gefunden, und in neuester Zeit nehmen viele Forscher eine „endokrine Autointoxikation" als Ursache an.

Wie sehr und in wie kurzer Zeit die Anschauungen gewechselt haben, geht z. B. aus den Ergebnissen zweier dermatologischer Kongresse hervor, welche sich mit dieser Frage eingehend befaßt haben: In Lissabon 1906 lautete das Thema noch „Contagion de la pelade", die beiden Referenten Radcliffe Crocker und Hallopeau setzten sich entschieden für den parasitären Charakter der Erkrankung ein — ersterer gab sogar eine Zusammenstellung der „Infektionsweisen" — im gleichen Sinne sprachen sich die Diskussionsredner aus und Radcliffe Crocker konnte im Schlußwort seiner Genugtuung über die einmütige Stellungnahme des Kongresses für die vorgetragene Anschauung Ausdruck geben. Auf dem 17. Int. Med. Kongreß in London 1913 aber lehnten die beiden Hauptreferenten Pellizzari und Sabouraud die parasitäre Ätiologie ganz ab und fanden damit fast allgemeine Zustimmung; nur Jadassohn und Sequeira — letzterer auf Grund der Epidemie von Colcott Fox 1912 — sprachen sich für die Möglichkeit einer infektiösen Entstehung der Alopecia areata aus.

Woher kommt ein so starkes Schwanken und solche Unsicherheit der Meinungen? Die Antwort liegt in dem Leitsatze, den R. Sabouraud einer seiner Arbeiten über dieses Thema vorausgeschickt hat: Damit eine wissenschaftliche Hypothese Nutzen habe, muß sie sich auf Tatsachen stützen; damit eine ätiologische Hypothese Gültigkeit besitzen soll, muß sie dem klinischen Verlauf und der Entwicklung der Krankheit, die sie erklären will, entsprechen. Wenn wir nun die Literatur über die Alopecia areata durchsehen, so fällt uns trotz ihres großen Umfanges auf, daß wir über viele Tatsachen noch nicht genügend Material besitzen. Sabouraud hat sich bemüht, dieses Material zu vergrößern. Da sich



aber immer wieder zeigt, daß Statistiken aus verschiedenen Beobachtungskreisen verschiedene Resultate ergeben können, schien es erwünscht, mit Rücksicht auf eine Anzahl der von Sabouraud bearbeiteten Punkte seine Angaben zu ergänzen.

Das soll im folgenden geschehen; daneben habe ich die Möglichkeit gehabt, über die Lymphdrüsenschwellung und über die Frage der Kontagiosität größere Zusammenstellungen vorzunehmen. Das Material stammt z. T. aus der Univ.-Hautklinik Breslau, z. T. aus der Berner Privatpraxis von Herrn Geheimrat Jadassohn.

1. Lymphdrüsenschwellung.

Im Jahre 1896 hat Blaschko seinen Fall von Überimpfung von Alop. ar. bei einem Patienten veröffentlicht; bei dieser Gelegenheit verbreitete er sich über die Stützen der parasitären Theorie und erwähnte neben dem inflammatorischen Erythem und initialen Ödem auch den Befund von Drüsenschwellungen in einer großen Zahl von Areatafällen; je nach der Lokalisation des Krankheitsherdes seien die mastoidealen oder occipitalen Lymphdrüsen vergrößert. Dieses Moment konnte die Auffassung der Area Celsi als infektiöse Erkrankung stützen.

Erst im Jahre 1902 ging Jacquet („La pelade d'origine dentaire") auf die Bemerkungen Blaschkos in ablehnendem Sinne ein. Teils seien die Drüsenschwellungen auf therapeutische Reizung, besonders mit Jodtinktur, teils wie die Alopecia areata selbst auf dentale Reizerscheinungen zurückzuführen, Einwände, denen sich auch Dehu anschließt. Danach ist die Lymphdrüsenschwellung aus der Diskussion verschwunden, bis im Jahre 1913 auf dem 17. Int. Med. Kongreß Jadassohn die Aufmerksamkeit erneut auf diesen Befund lenkte, den er in einer Anzahl von Fällen an seinem Material erhoben hatte. Seither erwähnt nur A. E. Alderson einen Fall von Alopecia universalis, der mit typischen Areataflecken begann und vergrößerte Nuchaldrüsen und links eine palpable Epitrochleardrüse zeigte. Diese Mitteilung ist aber kaum verwertbar, da neben der Alopecia areata adenoide Wucherungen, Tonsillarhypertrophie und cariöse Zähne vorhanden waren.

Auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Jadassohn wurden seit 1. Oktober 1917 sämtliche Fälle von Alopecia areata der Breslauer Universitätshautklinik systematisch auf das Vorhandensein von Lymphdrüsenschwellungen untersucht.

Von den 166 Fällen (107 Männer, 59 Frauen) fanden sich bei 25 Männern und 21 Frauen keinerlei Schwellung der Kopflymphdrüsen, bei 82 männlichen und 38 weiblichen Patienten hingegen waren eine oder mehrere derselben deutlich vergrößert. Sämtliche Fälle kamen frisch zur Untersuchung, bevor irgendein Medikament appliziert worden war — die Therapie bestand im allgemeinen in Höhensonnenbestrahlung. Trotzdem von einer medikamentösen Reizung also keine Rede sein kann, wiesen durchschnittlich unter 4 Areatafällen 3 Lymphdrüsenschwellung auf (72,3% vergrößerte, 27,7% keine palpablen Drüsen).



In Bern waren in einer Reihe von Jahren 182 Fälle auf Drüsenschwellung untersucht worden (127 Männer, 55 Frauen); hierbei ergab sich: Männer: keine Drüsen 63%, vergrößerte Drüsen 37%. Frauen: keine Drüsen 60%, vergrößerte Drüsen 40%, d. h. überhaupt in 61,5% keine Drüsen, in 38,5% positives Ergebnis.

Worauf diese Differenz zwischen dem Berner und dem Breslauer Material beruht, ist schwer zu erklären. Bei dem ersteren handelte es sich um Privat-, bei dem letzteren um poliklinische Patienten. Schon das kann einen Unterschied bedingen. Man kann auch daran denken, daß jetzt in Deutschland Lymphdrüsenschwellungen überhaupt besonders häufig sind (Zunahme der Tuberkulose; evtl. kommt auch die Pediculosis capitis in Betracht). Wir haben zur Kontrolle in der Poliklinik in Breslau Gonorrhöepatienten, die sonst, auch anamnestisch, gesund erschienen, auf Schwellungen der Lymphdrüsen am Kopf untersucht und in 28% der Fälle solche gefunden. Wenn wir annehmen, daß bei den Areata-Patienten also 28% Lymphdrüsenschwellung unabhängig von der Haarerkrankung aufweisen und daß in dem Berner Material eine solche Kontrolluntersuchung ein wesentlich geringeres Resultat ergeben hätte, so wäre der Unterschied wenigstens z. T. erklärt. Es wäre aber auch möglich, daß die verschiedenen Untersucher bei der Feststellung der Befunde verschieden vorgegangen sind, daß in Breslau schon sehr unbedeutende Lymphdrüsenschwellungen gerechnet, in Bern solche vernachlässigt worden sind. Wie dem aber auch sein mag, viel wichtiger als die Differenz zwischen Breslauer und Berner Material ist die Tatsache, daß aus der in Breslau vorgenommenen Kontrolluntersuchung einwandfrei hervorgeht, daß in 72,3% der Alopecia-areata-Fälle Lymphdrüsenschwellungen vorhanden waren, bei areatafreien Menschen aber nur in 28%.

Befallen waren in der Regel je nach dem Sitz der Alopecie die mastoidealen und occipitalen Lymphdrüsen, seltener die Nuchaldrüsen, bei Areataherden im Bart auch die Submaxillar- und Submentaldrüsen; vereinzelt präaurikulare und Drüsen am Sternocleidomastoideus. Die Drüsen waren manchmal druckempfindlich, spontane Schmerzen bestanden nicht, die Patienten selbst hatten meist nichts von ihnen bemerkt. Ihre Größe schwankt zwischen der einer Erbse und der einer Haselnuß; doch fanden sich auch noch größere, namentlich dann, wenn sie dem Herd besonders nahe lagen, waren sie so groß, wie sie bei der Kontrolluntersuchung der Kopflymphdrüsen an 100 beliebigen Patienten der Lichtpoliklinik nicht gefunden wurden, obwohl diese zu einem sehr wesentlichen Teil an Lymphomata colli tuberc. litten. Die Konsistenz der Drüsen war mittelweich. Der Sitz derselben entsprach bei unilateralen Herden fast stets der Seite des Herdes (Aufzeichnungen über den Sitz des Herdes finden sich nur bei den 182 Berner Fällen), bei bilateralen Fällen waren fast durchweg — wenn überhaupt — die Drüsen beider Seiten befallen.

Als besonders deutliche Beispiele seien nur folgende Fälle aufgeführt.

1. 6jähriges Mädchen, hat einen Herd rechts am Scheitel, rechte Mastoidealdrüse geschwollen. Nach 2 Jahren kommt Patientin mit einem neuen kahlen Fleck am Hinterkopf in der Mittellinie, rechte Occipital-, linke Mastoidealdrüse geschwollen.



2. 38jähriger Mann, hat einen Herd rechts am Scheitel mit rechter Mastoidealdrüsenschwellung und einem links am Nacken mit linksseitiger occip. Drüsenschwellung.
3. 26jähriger Mann, Herd rechts am Kinn größer als links am Kinn, rechts Submentaldrüse größer als links. Nach 3 Monaten kommt er mit neuen Erscheinungen im Bart links, und jetzt findet sich links eine stärkere Schwellung als rechts.

Bei unilateralen Herden entspricht auch sonst die Drüsenlokalisation fast ausnahmslos der Seite der Alopecie, bei fast sämtlichen entsprechenden Herden des Vorderkopfes und der Schläfe Mastoidealdrüsen, solchen des Hinterkopfes Occipital- bzw. Nuchaldrüsen.

Ein Zweifel an dem unmittelbaren Zusammenhange der Drüsenschwellungen mit der Alop. ar. erscheint daher nicht mehr berechtigt.

Es liegt gewiß sehr nahe, in Übereinstimmung mit Blaschko in dieser Tatsache einen weiteren Anhaltspunkt für die infektiöse Natur der Alop. ar. zu sehen. Mehr kann man freilich auch in dieser Beziehung nicht sagen; denn es wäre doch auch möglich, daß eine autotoxisch bedingte Entzündung Lymphdrüsenschwellungen hervorruft. Man könnte sich zur Not selbst vorstellen, daß bei dem Verlust der Haare nekrobiotisches Material frei wird und in die Lymphdrüsen abtransportiert, diese irritiert. Das alles ist, bis wir die eigentliche Ursache der Alop. ar. kennen, noch rein hypothetischer Natur.

2. Alter und Geschlecht.

Aufzeichnungen über Alter und Geschlecht finden sich bei dem von mir benutzten Material bei 818 Patienten.

Auf dem Int. Dermatol. Kongreß 1896 in London berichtete Ciarocchi über 547 Fälle, die er in $5^1/_2$jähriger Beobachtungszeit in Rom gesammelt hatte. Danach fanden sich relativ am meisten Erkrankungen an Alop. ar. zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, nämlich ca. 25%, nach dem 40. Lebensjahr wurden die Fälle selten, nach 50 Jahren sehr selten, über 64 Jahre kam kein Fall zur Beobachtung. Andererseits war unter 5 Jahren die Erkrankungsziffer eine auffallend niedrige (17 Fälle). Das weibliche Geschlecht war in diesem ersten Lustrum besonders stark vertreten (9 unter 17 Fällen). Später war das Verhältnis zu den Männern wie 1 zu 2,8.

Vor dem 4. Int. Dermatol. Kongreß teilt Lassar über das Vorkommen der Erkrankung im Alter von 20—30 Jahren eine entsprechende Zahl, nämlich 20—30% mit. R. Sabouraud, der über 200 Fälle verfügt und in eingehender Weise sich bemüht hat, aus seinem Material Schlüsse zu ziehen, fand keine Alop ar. unter 4 und über 58 Jahre, nach dem 5. Lebensjahre stieg die Frequenzkurve steil an und erreichte mit 6, 7, 8 und 11 Jahren ihr Maximum, um vom 12. Lebensjahre an zu fallen und nie mehr dieselbe Höhe zu erreichen wie in dem „kritischen Alter der Pelade" zwischen 6 und 12 Jahren. Im Alter von 15—20 Jahren kommt die Krankheit noch einigermaßen häufig vor, um dann aber immer seltener zu werden; nur bei 50 Jahren findet sich noch eine kleine Erhebung der Kurve. Was

das Geschlecht anlangt, so fand er die Alopecie bei Frauen ungefähr zweimal seltener als bei Männern (70 zu 130) und ein Vergleich der Häufigkeit in den verschiedenen Lebensaltern zeigt eine auffallende Frequenz bei Frauen im 50. Lebensjahre. Es folgert daraus, daß eine „Pelade der Menopause" vorkomme.

Betrachtet man die Gesamtzahl 818 unserer Beobachtungen bezüglich der Frequenz in den einzelnen Lebensaltern, so sieht man, daß die Alop. ar. mit den ersten Fällen im 3. Lebensjahre beginnt. Ihre Frequenz steigt bis zum 15. Lebensjahre schnell, dann langsamer an, um im Alter von 30 Jahren ihr Maximum zu erreichen. Annähernd ebenso häufig kommt die Areata auch noch mit 40 Jahren vor, dann fällt die Frequenzkurve ab. Nach 53 Jahren wird die Alop. ar. selten, ein Fall über 62 Jahre wurde nicht beobachtet. Zwischen 20 und 30 Jahren fanden sich 25%, zwischen 30 und 40 Jahren 27% aller Fälle, mithin die Hälfte im Alter von 20—40 Jahren.

Ein Vergleich der Verhältnisse in Bern und Breslau ergibt keine Differenzen. An beiden Orten treten die ersten Fälle bei 3jährigen Kindern auf. Die ältesten Erkrankten sind 61 bzw. 62 Jahre alt. In beiden Statistiken fällt der Anstieg der Frequenz vom 6. und besonders vom 10. bis zum 15. Lebensjahre auf, der sich in der Schweiz allerdings flacher vollzieht. Beidemal sinkt die Frequenz vom 40. Jahre ab.

Eine Betrachtung der beiden Geschlechter ergibt das Verhältnis der Frauen zu den Männern wie 150 zu 281 (Breslau) und 124 zu 263 (Bern), d. h. auch hier bestätigt sich, daß die Alop. ar. bei Männern doppelt so häufig zur Beobachtung kommt wie bei Frauen. Demgegenüber fällt das Verhältnis bei den kleinen Mädchen der ersten 5 Lebensjahre gegenüber den gleichaltrigen Knaben auf (6 : 5); ein Umstand, der auch schon von Ciarocchi 1896 festgestellt wurde und den ich daher besonders erwähne. Sonst differieren die Kurven bei beiden Geschlechtern nicht, insbesondere ist ein auffälliges Befallensein der Frauen zur Zeit der Menopause nicht zu konstatieren.

Andererseits scheint auch das Ansteigen vom 6. und besonders vom 10. bis zum 15. Lebensjahre, in dem man geneigt sein könnte, einen Einfluß der Pubertät zu sehen, zu solcher Behauptung nicht auszureichen; denn man muß auch an andere Möglichkeiten denken, die das außerordentliche Ansteigen der Erkrankungsziffer gerade in diesen Jahren erklären könnten. So ist durch den Schulbesuch die Berührung mit einer großen Zahl anderer Kinder und damit die Möglichkeit einer evtl. Infektion für die Zeit vom 6. bis 15. Lebensjahre in viel höherem Maße gegeben als vorher. Dann frequentieren die Kinder von diesem Alter ab auch mehr die Friseurläden und setzen sich hier einer Ansteckung durch Kämme und Bürsten des Friseurs aus. Gab doch Radcliffe Crocker 1906 an, unter 95 bekannten (?) Infektionsfällen 45 mal eine Übertragung auf diesem Wege ermittelt zu haben. Ob das besonders starke Anschwellen zwischen dem 10. und 15. Lebensjahre mit der Pubertät in Zusammenhang zu bringen ist, bleibt zweifelhaft. Es wäre ja möglich, daß durch diese die Disposition zur Alop. ar. gesteigert würde, wie die zur Acne erst zur Zeit der Geschlechtsreife entsteht oder die zu Mikrosporie und glatter Trichophytie der Kinderköpfe erlischt. Aber es wäre auch möglich, daß die angeführten rein äußeren Momente (Steigerung der In-



fektionsmöglichkeiten) in dem späteren Kindesalter stärker einwirken als in dem mittleren (6. bis 10. Lebensjahre).

Zur Erklärung des großen Unterschiedes in der Häufigkeit der Krankheit bei den beiden Geschlechtern könnte man zunächst natürlich daran denken, daß Frauen viel häufiger kleine Areataflecke übersehen, daß die Herde wieder abheilen, ohne daß die Patientin die kahlen Stellen entdeckt hätte. Dann aber ist zu erwägen, daß das lange dichte Frauenhaar der Kopfhaut einen viel besseren Schutz gegen Infektion von außen geben kann als das kurzgeschnittene Haar der Männer, welche dabei noch besonders mit den Instrumenten des Haarschneiders in Berührung kommen. So finden sich auch die glatten Trichophytien und die Mikrosporien der Kinderköpfe bei Knaben viel öfter vor als bei Mädchen. Dann gehen Männer ja überhaupt viel häufiger zum Friseur als Frauen und der häufige Beginn der Alop. ar. im Bart bei Männern, die sich in Raseurläden rasieren lassen, spricht im Sinne einer beim Rasieren erworbenen Infektion.

Eine trophoneurotische Entstehung der Erkrankung nach direkter Nervenschädigung im Sinne Max Josephs kann das Vorwiegen eines Geschlechtes nicht erklären; denn obwohl Traumen gewiß speziell auch des Kopfes bei Männern häufiger sein mögen als bei Frauen, so spielen solche in der Ätiologie der Krankheit doch eine zu geringe Rolle, um zahlenmäßig ins Gewicht zu fallen.

Allgemeine funktionelle Nervenerkrankungen, z. B. im Sinne des psychischen Shocks (neurotische Alopecie. Poehlmann, Ssuchow u. a.) ließen bei der Labilität des weiblichen Geschlechtes gegen psychische Traumen eher ein Überwiegen der Frauen erwarten.

Das gleiche gilt auch von der endokrinen Genese der Alop. ar.; ist doch bekannt, daß ganz abgesehen von den Schwangerschaftsstörungen, manche endokrinen Erkrankungen: die Basedowsche Krankheit, Myxoedema adult. in ca. 80% der Fälle gerade bei Frauen vorkommen, während bei den anderen endokrinen Störungen wenigstens ein auffallendes Vorwiegen des männlichen Geschlechts nur selten konstatiert wird (Biedl). Es bleibt noch zu bemerken, daß beide Geschlechter in gleicher Zahl an cariösen Zähnen zu leiden haben, so daß auch „dentale Reizung" das auffallende Befallensein der Männer nicht zu erklären vermag.

Wir sehen schon aus dieser Betrachtung von Geschlecht und Alter, daß keine der bestehenden Theorien vollkommen zur Erklärung der Tatsachen ausreicht, daß aber noch am meisten die infektiöse Genese Wahrscheinlichkeit beanspruchen kann, wobei es wohl möglich ist, daß andere Momente im Sinne prädisponierender Ursachen eine mehr oder weniger große Rolle spielen.





3. Rezidive.

Sack weist in Mračeks Handbuch auf die Möglichkeit, ja Wahrscheinlichkeit von Rückfällen hin und Dehu und Sabouraud geben an, daß in 50% der Fälle Rezidive mit oft mehreren Jahren Zwischenraum bei Alop. ar. beobachtet werden.

Unter unseren 191 Fällen, welche in dieser Hinsicht anamnestisch befragt wurden, ergab sich in 89 Fällen (46%), daß die betreffenden Kranken früher schon an Alop. ar. gelitten hatten, und zwar handelte es sich oft nicht um einen einmaligen Rückfall, sondern die Kranken gaben vielfach an, im Laufe der Jahre bis zur Dauer von 19 Jahren wiederholt erkrankt zu sein, wobei der einzelne Anfall jedesmal vollständig zur Abheilung gelangt sein soll. Handelte es sich um einzelne durch Jahre getrennte Anfälle, so war das Intervall meist 2—8 Jahre; doch fanden sich auch Zwischenräume von 25 und 27 Jahren, ja ein 53jähriger Mann gab an, als 6jähriger Knabe, ein 42jähriger Patient nur vom 8. bis 10. Lebensjahre an der Krankheit gelitten zu haben. Bei einer 32jährigen Frau hatte der erste Ausbruch vor 15 Jahren zu einer Alop. totalis geführt, während diesmal nur einzelne Flecke bestanden. Dasselbe gilt von einer anderen 33jährigen Patientin, die als 6jähriges Mädchen eine Alop. totalis durchgemacht hatte. Doch fand sich auch das Umgekehrte, daß der 2. Anfall zur Alop. totalis führte, während beim ersten nur einzelne Herde bestanden hatten. Bei einer 38jährigen Frau hatten im Abstand von 6 Jahren zwei Eruptionen beidemal zu totaler Alopecie mit Nagelveränderung geführt. Eine Patientin gab an, daß seit 3 Jahren ihre Rezidive regelmäßig im Oktober vorkommen; in einem anderen Falle waren bei einem Rückfall nach 20 Jahren angeblich dieselben Stellen befallen wie beim ersten Mal.

Natürlich ist nicht auf alle diese anamnestischen Angaben Verlaß. Aber im ganzen kann doch an der außerordentlich großen Häufigkeit der Rezidive ein Zweifel nicht bestehen, und zwar auch bei der benignen, nicht bloß bei der malignen Form. Es gibt auch Fälle, in denen viele Jahre hindurch Rezidive auftreten, so daß der Kopf immer einen oder mehrere Herde der Alop. ar. trägt.

Manche Kranke geben als Ursache für den einzelnen Rückfall bestimmte Momente (allgemeine Erkrankung, Operationen u. a.) an. In der Mehrzahl der Fälle aber sind solche anamnestisch nicht auffindbar.

Wenn wir fragen, ob wir aus der ausgesprochenen Neigung zu Rezidiven irgendwelche bestimmte Schlüsse auf die Ätiologie der Krankheit ziehen können, so ist das m. E. nicht der Fall. Handelte es sich um eine Neurose oder um eine autotoxische Krankheit, so müßte man feststellen, wodurch der einzelne Anfall der Krankheit ausgelöst wird; darüber aber haben wir bei unserem Material nicht genügend Anhaltspunkte gefunden. Handelte es sich um eine Infektionskrankheit, so wäre zweierlei möglich: Einmal könnte eine Disposition zu der Krankheit eine der Bedingungen der Krankheitsentstehung abgeben, so daß, wenn überhaupt eine Berührung mit dem Virus zustande kommt, dieses besonders leicht haftet. Eine solche Disposition könnte sowohl



angeboren, bzw. ererbt sein (s. u. bei familiäre Alop. ar.) oder sie könnte auch durch das einmalige Überstehen der Krankheit erworben sein, wie wir das ja auch bei anderen Infektionskrankheiten kennen. Oder aber wir müßten annehmen, daß die supponierten Erreger der Alop. ar. auch nach scheinbarer oder wirklicher Heilung der Krankheit haften bleiben und dann mit oder meist ohne nachweisbare auslösende Ursache allgemeiner oder lokaler Art zu neuer Pathogenität erwachen.

4. Kontagiosität.

Was die viel umstrittene Frage der Kontagiosität der Alop. ar. und der Areataepidemien anlangt, so findet sich eine Zusammenstellung der bekannten Epidemien mit eingehender Literaturangabe bei Poehlmann 1912. Besonders beweisend erscheinen die von ihm referierten Mitteilungen Theodor Mayers über die Epidemie unter 12 Schutzmännern eines Berliner Polizeireviers, die dasselbe Wachbett benutzten, und Hoesslins Bericht aus einem Münchener Knabeninternat, wo 1900 25% der Insassen erkrankten.

Außer den bei Poehlmann mitgeteilten Fällen fand ich noch folgende:

Bourgedieu (1889) berichtet über eine Epidemie in einem französischen Reiterregiment, wo sich im Laufe von 2 Monaten im Anschluß an das Eintreffen eines areatakranken Infantristen 44 Fälle unter den Mannschaften entwickelten; daneben erkrankten noch zwei Personen, die nicht mit den Leuten selbst, wohl aber mit den Pferden derselben zu tun hatten. Auch bei den Tieren fanden sich nämlich an Schwanz und Mähne kahle Flecke, die frei von Entzündungserscheinungen waren und deren Haare die charakteristische Keulenform der Peladehaare boten.

Blaschko (1898) veröffentlicht eine Epidemie bei 8 Schulkameraden; des einen Vater war Friseur, den ein Teil der anderen Knaben frequentierte.

Auf dem 4. Int. Dermatol. Kongreß berichtete Jadassohn folgendes: Unter 15 in einem Krankenzimmer liegenden Mädchen erkrankten 2 Insassen, deren Betten gerade neben einer Alop. areata-Kranken standen, nach einem Vierteljahr.

Oppenheim berichtet über 3 Fabrikarbeiter, Dreuw über 2 Bureauangestellte, die im selben Betriebe nacheinander an Area Celsi erkrankten.

Ähnlich ist der von Plonski 1902 veröffentlichte Fall, der 3 nebeneinander sitzende Schulknaben betrifft.

T. Colcott Fox sah eine größere Epidemie 1913 in einer Schule, wo 21 Mädchen an einer Alop. erkrankten, deren Herde kleinfleckiger und unregelmäßiger waren, als sonst bei Alop. ar. beschrieben wird.

Davis Haldin sah eine Epidemie in einem Waisenhause, das 300 junge Mädchen beherbergte. In der Zeit von März bis Juni 1913 entwickelten sich 174 Fälle von Alop. ar., darunter 2 Pflegemütter und 1 Dienerin. Im März 1914 fand sich plötzlich ein neuer Fall, dem innerhalb einer Woche 30 weitere Areatafälle folgten. Die Behauptung, daß die endemischen Erkrankungen sich nur in Mädcheninstituten finden, erscheint durch die Mitteilung Hoesslins widerlegt. Eine Untersuchung der Haarstümpfe ergab eine opake Schwellung an den peripheren Enden; die Herde waren nämlich nicht völlig kahl, sondern mit Haarstümpfen bedeckt.



Es liegt nahe, bei den Beobachtungen von Davis Haldin und Colcott Fox, welche beide zugeben, daß es sich in ihren Fällen nicht um typische Alop. ar. gehandelt habe, an das Vorliegen von Alop. parvimaculata zu denken, einer Krankheit, welche Dreuw 1910 als nicht atrophisches Anfangsstadium der Pseudopelade Brocq auf Grund einer Berliner Epidemie beschrieben hat. Die unscharfe Begrenzung der nichtkonfluierenden, außergewöhnlich kleinen, mehr eckigen als rundlichen Flecke ist ihnen mit dieser gemeinsam. Jedoch spricht u. a. der bei ihnen erhobene Befund typischer Keulenhaare, die nach Dreuw in solcher Zahl nur bei Alop. ar. vorkommen, gegen die Identität mit der Alop. parvimaculata.

Was unsere eigenen Beobachtungen anlangt, so fallen unter eine erste Rubrik die Fälle, in denen sich gar keine Ansteckungsmöglichkeit ergeben hat, ja in denen eine Übertragung direkt oder indirekt von Mensch zu Mensch sehr unwahrscheinlich ist. Das sind 5 Frauen, die noch niemals bei einer Coiffeuse gewesen sein wollen, und 3 Männer, die aus einsamen Schweizer Dörfern stammen, in denen nach ihren Angaben sonst niemand an Alop. ar. leidet. Ein Arzt, der noch nie einen Fall von Alop. ar. gesehen hat und sich selbst rasiert, hat einen Herd im Bart.

In eine zweite Gruppe gehören diejenigen Patienten, bei denen eine Ansteckung zwar wohl möglich ist, in denen aber kein besonderer Hinweis auf eine solche gegeben ist. Das ist die überwiegende Mehrzahl aller Fälle.

Die dritte Gruppe wird von denjenigen gebildet, bei denen eine Ansteckung wahrscheinlich erscheint.

Hierzu gehören 10 Fälle von Alop. ar., in denen Kameraden in derselben Schulklasse gleichfalls an der Krankheit leiden, sei es, daß sie bei ihnen vor oder nach der Erkrankung unseres Patienten auftrat; dann 4 Fälle, in denen Kollegen im Bureau oder in der Fabrik an der gleichen Krankheit litten, und schließlich 5 Kranke, welche angeben, daß bei ihrem Friseur noch ein oder mehrere andere an Alop. ar. Leidende bedient werden. Ein Patient beziffert die Zahl derselben auf 10—12. Zu diesen Fällen gehört auch eine Coiffeuse, die eine Kundin mit Alop. ar. hat.

Ein in einem Hutgeschäft mit der Reinigung der Hüte beauftragtes Mädchen, das selbst an Alop. ar. leidet, berichtet, daß zwei ihrer Kunden von derselben Erkrankung befallen seien.

Ein 44jähriger Patient gibt an, vor 6 Wochen sei beim Rasieren ein kleiner Naevus am Kinn angeschnitten worden, gleich danach sei von dort ausgehend Alop. ar. am Bart aufgetreten. In ähnlicher Weise wurde ein Patient vor einiger Zeit vom Coiffeur mit der Haarschneidemaschine am Hinterkopf verletzt. 14 Tage danach entwickelte sich — von dieser Stelle ausgehend — ein typischer halbhandtellergroßer Herd von Alopecia areata.

Viertens solche Fälle, denen sehr wahrscheinlich eine Ansteckung zugrunde liegt.

1. Ein Professor der Naturwissenschaften und sein Assistent sind gezwungen, täglich abwechselnd an demselben Mikroskop zu arbeiten. Beide bekommen typische Areataherde im Bart am Kinn.

2. Ein Herr, der seit 24 Jahren fast jedes Jahr mehrere Herde am behaarten Kopf hat, behandelt sich nicht; keiner in seiner Familie oder Umgebung erkrankt,



nur sein Kutscher, der den abgelegten Hut seines Herrn getragen hat, bekommt typische Alop. ar.

3. Ein 16jähriges Mädchen gibt an, vor einigen Wochen den Besuch zweier kleinen Cousinen gehabt zu haben, deren eine an Alop. ar. litt. Die Kinder benutzten mit ihr dasselbe Kammzeug und teilten auch das Bett mit ihr. Jetzt hat nicht nur sie Alop. ar. am behaarten Kopf, sondern auch eine Schwester, die mit dem Besuch in gleicher Weise zusammengekommen war.

4. Ein 25jähriges bisher gesundes Mädchen leidet seit 4 Wochen an Area Celsi und seit 3 Wochen sind ihre 26jährige Schwester und eine 5jährige Nichte, die dasselbe Kammzeug mit ihr benutzen, gleichfalls an Alop. ar. erkrankt.

5. Familiäre Alopecie.

Die letzten Fälle stellen eine Überleitung zu den Fällen von familiärer Alopecia areata dar.

Poehlmann bezieht sich in seiner Betrachtung derselben nur auf das gleichzeitige Vorkommen bei Geschwistern und referiert über 5 Fälle aus der Literatur (Blaschko, Pinkus, Plonsky, Mayer, Gamborg). Außerdem berichtet Nobl auf dem Londoner Kongreß über einen mit zwei scheitelständigen kahlen Scheiben behafteten Knaben, dessen Vater den gleichen Prozeß an Kinn und Hinterhaupt hatte. Dreuw erwähnt Alop. ar. bei drei Geschwistern, Kindern eines Friseurs (1912).

Nach den Angaben Davis Haldins fanden sich bei einer Statistik im Jahre 1910 in 25% der Fälle Erkrankungen an Areata in der Familie des Patienten, während eine Enquête, die Sabouraud in dieser Richtung veranstaltet hatte, folgendes ergab: Von 100 Patienten konnten 19 keine präzisen Angaben über ihre Familienangehörigen machen. Von den übrigen 81 haben 18 = 22% über das Vorkommen von Pelade in ihrer Familie berichten können, sei es bei Geschwistern, sei es in der As- oder Deszendenz. In 11% der Fälle kam die Erkrankung bei einem der Eltern und bei einem Kind vor, und zwar ist der Vater häufiger als die Mutter befallen (8 zu 2). In weiteren 11% der Fälle waren Geschwister erkrankt, ohne daß die Eltern eine Areata hatten bzw. etwas davon angeben konnten. Viel seltener, nur dreimal, fand sich die Erkrankung bei Onkel bzw. Tante, zweimal bei drei Generationen.

Es wurden in unserem Material 229 Fälle systematisch über das Vorkommen von Alop. ar. in ihrer Familie befragt, und es ergab sich dabei folgendes: 180 Patienten war darüber nichts bekannt. 49 d. h. 21,4% konnten positive Angaben machen. Nur zweimal war ein Ehepaar befallen.

Einmal handelte es sich um einen 37jährigen Mann, der im November 1910 mit einer erstmaligen Erkrankung in Behandlung kam, und im September 1911 fand sich seine Ehefrau mit typischer Alop. ar. ein, welche angab, schon vor 8 und vor 7 Jahren erkrankt gewesen zu sein; ferner ein zweites Ehepaar, bei dem der eine Teil 8 Jahre nach dem anderen zur Behandlung kam. 29mal = 12,6% fand sich Alop. ar. bei Geschwistern und nur 1mal bei mehr als zweien. 10mal = 4,3% fand sich die Erkrankung in der Aszendenz des Patienten, und zwar 9mal beim Vater, 1mal bei der Mutter (vgl. Sabouraud), 3mal in der Deszendenz und zwar 2mal nach dem Sohn der Vater, 1mal nach zwei Kindern die Mutter. In Nebenlinien der Familie fanden sich 10mal Erkrankungen erwähnt, und zwar war 5mal Cousin und Cousine, 3mal ein Onkel und 2mal eine Tante erkrankt. Unter den Fällen, in denen zwei Generationen befallen sind, findet sich z. B.



folgender: Der Vater zweier an typischer leichter Area Celsi erkrankter Kinder (im Alter von 5 und 7 Jahren) hat vor 30 Jahren dieselbe Krankheit in schwerer, langdauernder Form gehabt, ist aber zur Zeit der Erkrankung der Kinder ganz genesen. Unter den Fällen bei Geschwistern erscheinen diejenigen besonders beachtenswert, bei welchen ausdrücklich angegeben wird, daß die Patienten von dem anderen befallenen Familienmitgliede getrennt lebten; so kam eine 32jährige verheiratete Frau und ihr 28jähriger Bruder, die nicht am selben Orte lebten, nacheinander in Behandlung. Oft liegt auch ein Zeitraum von einigen — bis 10 — Jahren zwischen den Erkrankungen der einzelnen Familienmitglieder, auch dann, wenn sie am selben Orte lebten. Eine 23jährige Frau gab an, daß ihr älterer Bruder im gleichen Alter ebenfalls an Area Celsi erkrankt gewesen sei. Demgegenüber stehen jene Fälle von familiärer Alop. ar., in denen die erkrankten Familienmitglieder unter Bedingungen zusammenlebten, welche eine Ansteckung besonders erleichtern könnten. Hierzu gehören die 2 oben berichteten Fälle, in denen die Mädchen den gleichen Kamm oder das gleiche Bett benutzten; dann ein kleiner 3jähriger Patient, dessen gleichfalls an Areata leidender 1 Jahr älterer Bruder mit ihm das Bett teilte. Ein 19jähriger Patient wohnte mit einem Bruder im selben Zimmer, der kurz zuvor an Alop. ar. gelitten hatte. Ein einziges Mal waren 3 Geschwister befallen: Ein 14jähriges Mädchen gab an, als Kind häufig mit dem damals 7jährigen Bruder im selben Bett geschlafen zu haben; sie selbst hatte damals bereits Alop. ar. und danach sei diese auch bei diesem Knaben aufgetreten. Zur Zeit haben diese beiden Geschwister und ein weiterer Bruder Alop. ar.; 4 andere Geschwister sind gesund.

Für die Ätiologie der Alop. ar. ergibt sich folgendes: angesichts des in der Literatur (Poehlmann u. a.) niedergelegten und des von mir zusammengestellten Materials geht es nicht an, die Möglichkeit der Infektiosität der Krankheit einfach zu leugnen, wie das auf dem Londoner Kongreß geschehen ist. Es gibt vielmehr eine ganze Anzahl von Fällen, in denen die Annahme einer Übertragung, ja sogar einer endemischen Ausbreitung unmöglich von der Hand zu weisen ist. Sie einfach mit der Hypothese zu erklären, daß es sich um falsche Diagnosen gehandelt habe, erscheint auch Lesser unmöglich, welcher geradezu betont: „Während ich mich bisher nach meinen Erfahrungen auf das entschiedenste gegen die Kontagiosität aussprechen konnte, so sind doch so zahlreiche Beobachtungen von epidemieartigem, nur auf Übertragung zurückzuführendem Auftreten veröffentlicht worden, daß an der Tatsache der Übertragbarkeit einer unter dem Bilde der Alop. ar. verlaufenden Krankheit nicht mehr gezweifelt werden kann. Unter den Beobachtern sind Forscher ersten Ranges und an eine etwaige Verwechselung mit Herpes tonsurans ist in der Tat nicht mehr zu denken."

Auf der anderen Seite ist ohne weiteres zuzugeben, daß in einer sehr großen Anzahl von Fällen die Krankheit augenscheinlich nicht zur Übertragung führt — trotz anscheinend günstiger Umstände. (Nur 1 Kind von mehreren in innigster Gemeinschaft lebenden erkrankt.) Ja es gibt Fälle, in denen eine Übertragung von Mensch zu Mensch (direkt oder indirekt) geradezu fast ausgeschlossen erscheint (s. o.).



Manche Autoren (Lesser u. a.) haben der Anschauung Ausdruck gegeben, daß die Alop. ar. eine „Syndrom“ sei, das auf ätiologisch ganz verschiedenem Wege zustande kommen könne. Das ist im Prinzip gewiß möglich, denn wir kennen andere Erkrankungen, die ebenso scharf charakterisiert und symptomatisch einheitlich erscheinen wie die Alop. ar. und doch ätiologisch different sind wie z. B. der Zoster. Andererseits aber scheint es doch vorerst noch wohl möglich, die Alop. ar. als eine in ihrer letzten Ursache einheitliche Krankheit aufzufassen. Das gelingt aber nur bei der Annahme einer Infektion, denn nur diese kann die offensichtlichen Kontagionsfälle und die Endemien erklären. Wir müssen dann als Hilfshypothesen annehmen

1. eine persönliche und familiäre Disposition,
2. die Möglichkeit, daß das Virus in derjenigen Eigenschaft wechselt, die wir als Kontagiosität bezeichnen.
3. Die Möglichkeit, daß das Virus mehr oder weniger verbreitet in der Außenwelt vorkommt, ohne an den kranken Menschen gebunden zu sein.
4. Die Möglichkeit, daß die Disposition zu der Erkrankung durch allgemeine oder örtliche Ursachen gesteigert wird.

Zu allen diesen Hilfshypothesen kennen wir Analogien bei anderen sicheren oder wahrscheinlich als solche aufzufassenden Infektionskrankheiten.

Für 1 (persönliche und familiäre Disposition) bedarf es keiner besonderen Ausführung (Pityriasis versicolor, Tuberkulose in bestimmten Formen resp Lokalisationen).

2. Für den Wechsel der Kontagiosität erinnere ich an die Impetigo contagiosa, welche bald nur sporadisch, bald en- und epidemieartig auftritt. Dabei ist Kontagiosität nicht identisch mit Virulenz, denn die Streptokokken der Impetigo contagiosa sind so gut wie immer auch bei den Epidemien wenig virulent (Jadassohn: Die Pyodermien).

3. Daß das Virus in der Außenwelt saprophytisch vorkommt. müssen wir auch bei der Pityriasis versicolor annehmen, wie es für Actinomyces, Sporotrichon usw. nachgewiesen ist.

4. Welche Bedeutung lokale oder allgemeine „prädisponierende“ Ursachen bzw. Bedingungen für die Infektionskrankheiten auf der Haut haben, ist ebenfalls zur Genüge bekannt (Genitaldrüsen und Acne, resp. bestimmte Dermatomykosen: Schweiß und Pityriasis versicolor, Reibung und Epidermophytie).

Wir müssen uns auch bei den Hautkrankheiten von der Vorstellung freimachen, daß die Infektionskrankheiten ausgesprochen kontagiös sein müssen. Es sind vielmehr nicht nur die verschiedenen Infektionskrankheiten sehr verschieden kontagiös, sondern auch bei den einzelnen wechselt diese Eigenschaft, wie die Virulenz im allgemeinen



und sogar bestimmte pathogene Eigenschaften des Erregers („Genius epidemicus").

Von diesen eben entwickelten Gesichtspunkten aus muß das Material der Alop. ar. klinisch und epidemiologisch weiter untersucht werden. Vielleicht wird sich dann eine der beiden jetzt möglichen Hypothesen als richtig erweisen lassen: ob die Alop. ar. ein ätiologisch differenter oder immer ein infektiöser Prozeß ist.

Vorläufig hat es keinen Wert, sich über den Infektionsmodus bestimmte Vorstellungen zu machen; aus klinischen und epidemiologischen Gründen liegt es unzweifelhaft näher, an eine äußere Infektion zu denken.

Literatur.

Alderson, A. E., Einige Fälle aus der Dermatol. Klinik der Laland Stanford jr. University. Dermatol. Wochenschr. 1916. — Blaschko, Über eine Schul- und Hausepidemie von Alop. ar. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **22**. — Ders., Verhandl. d. Berl. dermatol. Vereinigung. 3. Juni 1896. — Ders., Verhandl. des 3. Int. Dermatol. Kongr. 1896. London. — Biedl, Innere Sekretion. — Bourgedieu, E., Histoire d'une épidémie de pelade survenue aux 15. Dragons à Libourne 1889. (Ref. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1890). — Ciarocchi, Observations faites sur 547 cas d'alopécie en aires. Verhandl. des 3. Int. Dermatol. Kongr. 1896. London. — Colcott Fox, A small epidemie of Alopecia areata. Brit. journal of dermatol. 1913. — Crocker Radcliffe, On contagion as a cause of Alop. ar. Verhandl. des 15. Int. Med. Kongr. 1906. Lissabon. — Dehu, La Pelade in „La Pratique Dermatol". **3**. 1902. — Dreuw, Über epidemische Alopecie. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **51**, H. 1. — Ders., Klinische Beobachtungen bei 101 haarerkrankten Schulknaben. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **51**, H. 13. — Haldin, Davis, Epidemic Alop. ar. The British journal of dermatol. 1914. — Hallopeau, Sur la Contagion de la Pelade. Verhandl. des 15. Int. Med. Kongr. 1906. — Jacquet, L., Nature et Traitement de la Pelade. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1902. — Jadassohn, J., Verhandl. des 4. Int. Dermatol. Kongr. 1900. Paris. — Ders., Verhandl. des 17. Int. Med. Kongr. 1913. London. — Ders., Über Pyodermien. Die Infektion der Haut mit den banalen Eitererregern. Sammlung zwangloser Abhandl. a. d. Geb. d. Dermatol. u. Syph. **1**, H. 2. — Joseph, M., Über Nervenläsion und Haarausfall mit Bezug auf die Alop. ar. Virchows Archiv. **116**. — Lassar, Über Alop. ar. Verhandl. des 4. Int. Dermatol. Kongr. 1900. — Lesser, E., Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1914. — Mayer, Th., Zur Übertragung der Alop. ar. Dermatol. Zeitschr. **13**. — Nobl, Verhandl. des 17. Int. Med. Kongr. 1913. — Oppenheim, ebenda. — Pellizzari, Alop. ar. e malattie affini. Verhandl. des 17. Int. Med. Kongr. 1913. — Plonski, Verhandl. d. Berl. Dermatol. Gesellsch. 1902. — Poehlmann, Beitr. z. Ätiologie d. Alop. ar. mit experiment. Unters. über die Tallium-Allopecie. Dieses Archiv **114**. 1912. — Sabouraud, R., Nouvelles recherches sur l'Etiologie de la Pelade (La Pelade héréditaire et familiaire). Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1911. — Ders., Fréquences de la Pelade aux différ. âges. Ebenda. — Ders. Sur l'Alop. ar. et sur les maladies ayant des connexions avec elle. Verhandl. des 17. Int. Med. Kongr. 1913. — Sack, Alop. ar. Mračeks Handb. d. Hautkrankh. 1909. — Sequeira, Verhandl. des 17. Int. Med. Kongr. 1913. — Ssuchow, Alop. ar. als Symptom der traumatischen Neurose. Med. Obosrewje 1915. (Ref. Dermatol. Wochenschr. 1919. Nr. 11.)



Cutis verticis gyrata (Jadassohn-Unna).

Von

Dr. **Oscar Sprinz** (Berlin).

Mit 2 Textabbildungen.

Jadassohn hat 1906 auf dem IX. Deutschen Dermatologen-Kongreß eine Anomalie der Kopfhaut demonstriert, als deren Wesentliches er eine eigentümliche Furchung der Haut am Hinterkopfe in einem bestimmten, mäßig scharf abgesetzten, vom Scheitel bis in die Nähe der Haarnackengrenze und seitlich bis an die Ohrmuscheln reichenden, im ganzen unregelmäßig rundlichen Gebiet bezeichnete; es schien ihm am nächsten liegend, an eine kongenitale Entwicklungsanomalie zu denken, wobei sich gegen die Einreihung in das große Gebiet der Naevi prinzipiell kaum etwas einwenden ließe.

Bald danach hat Unna an der Hand eigener Fälle die Anomalie genauer beschrieben und sie wegen der großen Ähnlichkeit des Oberflächenbildes mit den Gyri der Gehirnoberfläche „Cutis verticis gyrata" benannt. Dieser allgemein angenommenen Bezeichnung hat man die Namen Jadassohn und Unna beigefügt.

Beide Autoren betonten, daß die noch völlig dunkle Pathogenese nur durch eine spätere Sammelarbeit geklärt werden könne. Seit der ersten Mitteilung sind 25 Jahre vergangen, und eine große Zahl von Arbeiten anderer Autoren über den gleichen Gegenstand sind gefolgt. Es scheint deshalb an der Zeit zu sein, zu prüfen, was sich an der ursprünglichen Auffassung geändert hat, und ob wir der Erforschung der noch unbekannten Pathogenese näher gekommen sind. Zu dieser Aufgabe glaube ich um so eher berechtigt zu sein, weil ich über eigene, zugehörige Beobachtungen verfüge, die vielleicht zur Klärung der strittigen Fragen beitragen können.

Ich habe mich bemüht, die bisher vorliegende Literatur möglichst vollständig zusammenzubringen und in einer tabellarischen Übersicht die bedeutsamen Punkte hervorzuheben.

Eigene Beobachtungen.

33jähriger, aschblonder Mann (aktiver Wachtmeister). Ausschläge und Geschwüre der Kopfhaut haben niemals bestanden. Das eigentümliche Aussehen seiner Kopfhaut ist ihm schon 12 Jahre bekannt (Eintritt in den Heeresdienst); seither trägt er die Haare lang, um die Entstellung zu verdecken. Als er sich wegen

eines kreisförmigen Haarausfalles krank meldete, fiel mir die Faltenbildung seiner Kopfhaut auf. Vom Scheitel nach dem Hinterhaupt ziehen sechs Wülste divergierend abwärts, durch tiefe Furchen getrennt. Das Bild entspricht genau der Cutis verticis gyrata. Die Haut des Kopfes ist überschüssig weit; die Falten lassen sich durch seitliches Zusammendrängen noch erheblich vergrößern, dagegen durch Anspannen nicht völlig verstreichen.

Histologischer Befund eines Hautstückchens aus der Gegend einer Furche: Ausgesprochene entzündliche Erscheinungen in dem subpapillären Teile der Cutis. Die entzündliche Infiltration ist am stärksten an den Partien, die genau unter der Einsenkung der Haut liegen; doch ist sie von da nach beiden Seiten noch eine kleine Strecke zu verfolgen. Es finden sich Rundzelleninfiltrate und Plasmazellen in der Nähe der Capillaren, besonders aber um die Follikel unterhalb des Trichters über der Einmündungsstelle der Talgdrüsen. Letztere sind wohlerhalten. Im Infiltrat wie auch sonst in der Cutis finden sich massenhaft Mastzellen. Eine Verdickung der Haut ist nicht festzustellen. Die Haare haben unter der Falte eine radiäre Anordnung. Die elastischen Fasern scheinen stellenweise, besonders in der Gegend der Infiltrate, zu fehlen; doch erkennt man mit stärkerer Vergrößerung und an Serienschnitten noch immer ihr Vorhandensein.

Es handelt sich also um entzündliche Vorgänge in der Cutis ohne destruktiven Charakter.

Seit der zufälligen Entdeckung des Falles achtete ich auf das Vorkommen dieser Anomalie und machte die Beobachtung, daß sie in der Tat viel häufiger ist, als ein Teil der Autoren annimmt, worauf auch schon Vereß hingewiesen hat. Man wird sie bei der Durchmusterung jedes größeren Menschenmateriales antreffen. Deshalb war es nicht berechtigt, daß Galant, als er unter den Insassen einer Irrenanstalt die C. v. gyrata relativ häufig auch bei Katatonikern fand, den Schluß zog, daß Geisteskranke durch die häufigen Kopfinsulte, besonders durch das ständige Reiben der Kopfhaut mit den Händen, zur Bildung der C. v. gyrata disponierten.

Ich besitze eine größere Zahl Photographien solcher Fälle, die ich im Laufe eines Jahres auf einer Reservelazarettabteilung sammeln konnte. Die Lokalisation war die gewöhnliche, am Vertex und am Hinterkopfe; auch quer verlaufende Falten — bei nicht fetten Personen — kamen öfters zur Beobachtung. Eine Aufzählung aller dieser Fälle erscheint überflüssig, weil sie nichts wesentlich Neues hinzufügen.

Besprechung der Tabelle (siehe S. 284 u. ff.).

Seitdem Pasini und später Galant das Vorkommen von C. v. gyrata bei Frauen festgestellt haben, darf die Anomalie nicht mehr als eine Eigentümlichkeit des männlichen Geschlechtes gelten. Man kann annehmen, daß sie auch bei Frauen viel öfter vorkommt, aber durch die Frisur verdeckt und deshalb unbemerkt bleibt. Während bisher alle Fälle nur Erwachsene betrafen, hat Voegeli das Vorkommen bei zwei kleinen Jungen, deren 30jähriger Vater die Anomalie ebenfalls aufwies, mitgeteilt; auch Krauß sagt von seinem Falle, daß er bestimmt



schon in frühester Jugend bestanden habe. Immerhin ist die C. v. gyrata im Kindesalter nur äußerst selten anzutreffen. Wir müssen deshalb annehmen, daß, wie es schon Unna vermutete, die Disposition zwar angeboren, aber die Anomalie meist erst im späteren Leben nach äußerst schleichender Entwicklung evident wird. Die Patienten können häufig keine anamnestischen Angaben über die Entstehungszeit machen. Das Lebensalter in der Tabelle bedeutet nicht die Zeit des Entstehens, sondern das Alter des Kranken, als der Arzt meist zufällig die Veränderung der Kopfhaut bemerkte. Der jüngste Mann in der Statistik ist 19 Jahre alt. Nach Vollendung des zweiten Lebensjahrzehntes wird die C. v. gyrata immer häufiger mit zunehmenden Jahren. Auch an der normalen Kopfhaut vergrößert sich die Disproportion der Weite der Haut zur Schädeloberfläche bei vielen Menschen mit den Jahren.

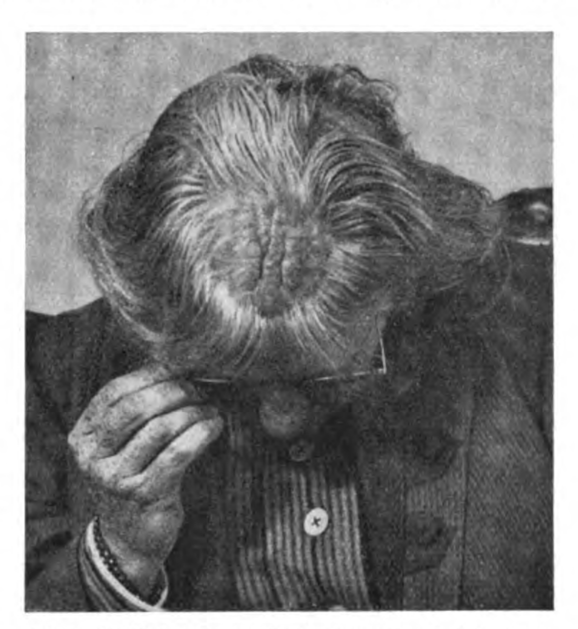


Abb. 1. 58jährige Dame (Beobachtung Dr. Delbanco). Vorkommen einer Cap. v. gyr. bei Frauen.

Eigene Beobachtung.

Um den Grad der Verschieblichkeit und der Fältbarkeit der Kopfhaut beim erwachsenen Manne festzustellen, nahm ich bei ca. 238 Lazarettinsassen, die im Alter von 18—45 Jahren standen und nicht an einer Erkrankung der Kopfhaut litten, eine Prüfung vor. Normaliter läßt sich die Haut über den Scheitelbeinen nur wenig von der Unterlage abheben, etwas ausgiebiger über dem Wirbel und in mäßigen Falten über dem Hinterkopfe. Diesen als Normalzustand angesehenen Zustand bezeichnete ich als Fältbarkeit 1. Grades und ließ im ganzen 3 Grade gelten, wobei der III. Grad beim seitlichen Zusammendrücken der Kopfhaut dicke, von vorn nach hinten durchgehende Falten bedeutete; es zeigten eine Fältbarkeit

I.	Grades	86	Köpfe
I.—II.	„	70	„
II.	„	44	„
II.—III.	„	23	„
III.	„	15	„
		238	Köpfe

(Fortsetzung S. 290)



Autor	Zahl d. Fälle	Geschlecht	Alter	Lokalisation	Haarfarbe	Anamnese
Jadassohn, Deutsche dermatol. Ges. 1906, IX. Kongreß.	3	männlich	40 Jahre 40 Jahre 45 Jahre	Hinterkopf, Scheitel bis zur Haarnackengrenze.		Zufällig entdeckt. — Entwicklung ohne vorausgehende nachweisbare Ursache.
Wälsch, Diskussionsbemerkung. Deutsche dermatol. Ges. 1906, IX. Kongreß.						
Unna, Monatshefte f. Dermatol. 1907, Bd. 45.	3	männlich	35—45 Jahre	a) Gegend des Scheitels. b) Gegend des Scheitels. c) etwas ausgedehnter (10 cm breites, 8 cm hohes Areal).	dunkel	Erst beim Erwachsenen äußerst schleichend; wußten nichts von ihrem Leiden, daher keine Angaben möglich.
Veress, Dermatol. Zeitschr. 1908.	11	männlich	a) 35 Jahre	Hint. Teil des Kopfes.	schwarz	a) Die Kopfhaut war in seiner Kindheit lange Zeit wund gewesen.
			b) 25 Jahre	Scheitel.	schwarz	b) Hat nie an Erkrankungen der Kopfhaut gelitten; von den Falten wußte er nichts.
			c) 41 Jahre	Scheitel.	grau	c) Anamnese nicht vorhanden.
			d) 22 Jahre	Mittelpunkt des Haarbodens.	schwarzbraun	d) Niemals Erkrankungen oder Entzündungen der Kopfhaut.
			e) 84 Jahre		braunschwarz	e) Bis zum 6. Lebensjahre war die Kopfhaut wund.
			f) 34 Jahre	Gegend d. Scheitels.	schwarz	f) Bis zum Alter von 6 Jahren Kopfekzem. **Ein Bruder besitzt diese Anomalie der Kopfhaut in größerem Umfange.**
			g) 32 Jahre	Auf der Höhe der Tonsur.		g) O. B.
			h) 46 Jahre	Hinterer Teil d. Kopfhaut.	schwarz	h) Vor 10 Jahren bemerkt; Kopfhaut nie wund gewesen.
			i) 65 Jahre	Scheitel	schwarz	i) Im Alter von 25 Jahren nach Typhus kahl, bemerkte er die Faltenbildung.
			k) 39 Jahre	Scheitel u. Hinterkopf.	schwarz	k) Anamnese o. B.
			l) 27 Jahre	Hinterer u. oberer Teil der Kopfhaut.	rötlichblond	l) Bemerkte die Runzelung vor 10—12 Jahren.
Andry, Annales de Dermatol. 1909.	1	männlich	30 Jahre	Hinterkopf.	dunkel	Zufällig entdeckt, als er sich die Haare wegen der Impetigo kurz schneiden ließ. – 3 Jahre Furunkulose.

Noch bestehende andere Erkrankungen der Kopfhaut	Gleichzeitig bestehende Erkrankungen anderer Organe	Histologischer Befund	Schlußfolgerung
			Kongenitale Entwicklungsanomalie. — Einreihung in das Gebiet der Naevi. Es handelt sich um eine Verdickung und übermäßige Erweiterung der Kopfhaut.
		Keine pathologischen Veränderungen der Haut.	
			Es liegt eine Verbreiterung in der Fläche vor, keine Verdickung.
	Lues 11.	a) Infiltrate aus Plasmazellen und Rundzellen; reichlich Mastzellen; Atrophie der Talgdrüsen; Schwund der elastischen Fasern.	Die Folge einer chronischen Kopfhautentzündung.
	Lues.	b) Keine Entzündung, nur Atrophie der Drüsen.	
Totale Glatze; nur Falten, keine Gyri.			
Psoriasis der Kopfhaut.			
Als Kind Milchkrusten. In den letzten Wochen impetiginösen Kopfausschlag.			Entzündlicher Herkunft. Es bestehen wahrscheinlich Verwachsungen mit dem Perikranium.

Autor	Zahl d. Fälle	Geschlecht	Alter	Lokalisation	Haarfarbe	Anamnese
Pospelow, Journ. russe de maladies cutan. 1909	3	männlich	a) 29 Jahre	Vorderscheitel.		a) Vor 5 Jahren bei seinem ersten Klinikaufenthalt, hatte er die Affektion noch nicht.
			b) 34 Jahre	Vorderkopfhaut.		b) —
			c) 42 Jahre	Wirbel.		c) Schiebt seine Veränderung der Kopfhaut auf eine ulceröse Syphilis vor 3 Jahren.
Bogrow, Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1909.	1	männlich	30 Jahre	Am Hinterhaupt vom Vertex nach unten.		Seit der Kinderzeit leicht verschiebliche Kopfhaut. — Vor 1 Jahr ausgedehnte Alopecia areata.
Oppenheim, Wiener dermatol. Ges. 26. V. 09.	1	männlich	26 Jahre	Halbseitig am Hinterkopfe.		
Vignolo-Lutati, Archiv f. Dermatol. 1910.	1	männlich	49 Jahre	Scheitel.	schwarz, jetzt grau	Seit 5 Jahren bemerkt Pat. zunehmende Fältung der Kopfhaut; mit 18 Jahren litt Pat. an Knötchenbildung auf der Kopfhaut.
Mestscherski, Diskussionsbemerkung, Moskauer dermatol. Ges. Febr. 1910.	1	männlich	20 Jahre			C. v. g. so lange er sich erinnern kann.
Tschernobugow, Moskauer dermatol. Ges. April 1910.	1	männlich	19 Jahre			
Rouvière, Annales de Dermat. 1911.	1	männlich	32 Jahre	Am Hinterkopfe.	braun	Bestand schon seit der Kindheit. — Als Kind Milchschorf.
Checinsky, (Sektionsfall), Tygarduk Cekarski 1911, Ref. Zentralbl. XIV. Bd.	1	männlich				
Sabat, Tygarduk Cekarski 1911, Ref. Zentralbl. XIV. Bd.	1	männlich	38 Jahre			
Voerner, Dermatol. Wochenschr. 1912.	1	männlich	35 Jahre	Wirbel.		Zufällige Entdeckung im 35. Lebensjahre.
Racinowski, Poln. Zeitschr. f. Dermatol. 1912, Nr. 4—6.	1	männlich	23 Jahre	Vertex.		

Noch bestehende andere Erkrankungen der Kopfhaut	Gleichzeitig bestehende Erkrankungen anderer Organe	Histologischer Befund	Schlußfolgerung
a) starkes infiltriertes Ekzem der Kopfhaut. b) Alop. praematura.			Embryonale Anomalie, die erst im späteren Leben unter pathologischen Einflüssen (Ekzem, Syphilis) zum Vorschein kommt. Atrophie des m. platysma hyoides(?)
	Syphilis.		
Kurz vor dem Bemerken der Veränderung an Erysipel d. Kopfhaut gelitten.			Angeborene Neigung zur Faltenbildung. — Entzündungszustand (Erysipel) spielt eine Rolle.
			Gruppe des Naevus.
		Entzündliche Infiltration der Cutis und Subcutis, während die oberen Schichten fast frei sind. Übergang in Sklerosierung.	Chronische Perifolliculitiden führen die Faltenbildung herbei.
Cutis laxa.	Pityriasis rubra pilaris.		
			Angeborene Anomalie.
Seit 12 Jahren bestehende Keloidacne im Nacken.			Ob entzündlich oder angeboren, läßt sich noch nicht unterscheiden.
		Haut stark verdickt (12—13 mm gegen 6 mm).	Es handelt sich um eine Hauthypertrophie, welche die Hautfältelung zur Folge hat.
	Akromegalie.		Folgeerscheinung der Akromegalie, obwohl nicht immer. Eine Disproportion der Hautoberfläche zur Schädeloberfläche.
		Keine Spur von entzündlicher Infiltration.	Mißbildung der Haut.
	Lues hereditaria.	Chronischer Entzündungsprozeß, hauptsächlich in den tieferen Hautschichten, führt zu sklerotischen Veränderungen.	Es läßt sich nicht entscheiden, ob ein ursächlicher Zusammenhang besteht zwischen den entzündlichen Veränderungen und der Bildung der Gyri.



Autor	Zahl d. Fälle	Geschlecht	Alter	Lokalisation	Haarfarbe	Anamnese
Yamada, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. 1912.	1	männlich	40 Jahre	Von d. vorderen Haargrenze zum Hinterhaupt ziehend.		In der Kindheit schwächlich vor einiger Zeit Malaria. — Er bemerkte sein Leiden erst in späteren Jahren.
Fiocco, Diskussionsbemerkung. Giornale ital. della pelle 1913.	2	männlich	20 Jahre 40 Jahre			
Calle, Bull. de la Soc. franç. de Derm. Apr. 1913.	2	männlich	20 Jahre	Von hinten nach vorn bis zur Stirnhaargrenze.	dunkel	Anamnese o. B.
			20 Jahre	Von der Stirnhaargrenze bis zur Mitte des Hinterkopfes.	dunkel	Im Alter von 10 Jahren bemerkt (a u. b Eingeborne aus Peru.)
Pasini, Giornale ital. della pelle 1913.	1	weiblich	65 Jahre	Scheitel bis Occipitalgegend.	grau	Wußte nichts von ihrer Faltenbildung am Kopf. — Anamnese o. B.
Krauss, Dermatol. Wochenschr. 1917, 25.	1		33 Jahre	Vorderkopf, halbseitig.	schwarz	Bestehen der Affektion seit Geburt.
Meirowsky, Südwestdeutscher Dermatol. Tag 1917, Bonn.	1			Die ganze Kopfhaut betreffend.		
Adrian, Dermatol. Zentralbl. 19. Jahrg. 1917.	1	männlich	24 Jahre	Scheitel u. Hinterkopf.		Keine Ausschläge der Kopfhaut sind vorangegangen.
Merian, Corr.-Bl. f. Schweizer Ärzte 1917.			36 Jahre	Scheitelbeine.		
Galant, Corr.-Bl. f. Schweizer Ärzte 1918.	5	1) männlich	32 Jahre	Scheitel u. Hinterhaupt.		1. Anamnese o. B.
		2) weiblich	52 Jahre	Nach dem Vorderkopf ausstrahlend.		2. Mit 6 Jahren schwerer Fall auf den Kopf.
		3) männlich	65 Jahre	Scheitel occipitalwärts.		
		4) männlich	53 Jahre	—		
		5) —	34 Jahre	Scheitel.		
Vögeli, Corr.-Bl. f. Schweizer Ärzte 1918.	3	männlich	30 Jahre u. seine 2 Knaben			Kinder, von Geburt an.



Noch bestehende andere Erkrankungen der Kopfhaut	Gleichzeitig bestehende Erkrankungen anderer Organe	Histologischer Befund	Schlußfolgerung
	Kretinismus.		
			Ursache unbekannt.
Kopfläuse.		Bindegewebige Hyperplasie des Papillarkörpers und des oberflächlichen retikulären Dermas.	Nicht eine einfache Entwicklungsanomalie, sondern eine wirkliche Krankheit der Kopfhaut.
Poliosis.			
		Hypertrophie der Haut, speziell des Coriums. Entzündliche Infiltration der Haarbälge und Talgdrüsen.	Fortschreiten d. Hautveränderungen bei Verschlimmerung der akromegalischen Symptome läßt an inneren Zusammenhang denken; der nachgewiesene Entzündungsprozeß läßt auch eine andere Deutung zu.
		Verdickung und zu weite Beschaffenheit der Haut.	Spricht sich gegen die Theorie einer angeborenen Erkrankung aus.
	1. Katatoniker.		Wiederholte Insulte der Kopfhaut spielen eine ätiologische Rolle. Es handelt sich um eine erworbene Krankheit, eine Art Atrophie.
	2. Schwere Katatonika.		
	3. Idiotie. (Dystrophia adiposogenitalis mit angedeuteter Akromegalie.)		
4. Glatze.	4. Erethischer Imbezille.		
			Keine Krankheit, sondern Bildungsfehler.

Das Durchschnittsalter betrug:

des I.	Grades	27	Jahre
I.—II.	„	29,4	„
II.	„	29	„
II.—III.	„	31,7	„
III.	„	39	„

Daraus folgt, daß beim erwachsenen Manne eine straff gespannte Kopfhaut viel häufiger ist als eine schlaffe, weite, und daß die Träger der relativ zu weiten Kopfhaut meist schon im vorgeschrittenen Lebensalter stehen. Bei extrem überschüssiger Kopfhaut können schließlich Bilder entstehen, die an eine echte C. v. gyrata erinnern. Wenn Patient ruhig dasteht, sagt Galant von einem seiner Fälle, den er meines Erachtens nicht zur C. v. gyrata zählen dürfte, ist eine Gyrusbildung nicht herauszufinden; wenn er aber in Aufregung kommt, bekommen wir ein der C. v. gyrata ähnliches Bild.

Auch unter pathologischen Bedingungen kann eine bleibende Faltenbildung der Kopfhaut zustande kommen, die sich wie eine C. v. gyrata ausnimmt, die aber nicht darunter zu rechnen ist. Wie Voerner schon betont, sind von einzelnen Autoren eitrige Krankheitsprozesse, wie die Folliculitis decalvans und die Acne scleroticans, mit der C. v. gyrata fälschlich in Verbindung gebracht worden, nur weil sie Wülste von gyriähnlicher Gestalt produzieren. Daß in der Tabelle drei Fälle Platz gefunden haben, bei denen gleichzeitig eine Akromegalie vorlag, dürfte dadurch erklärt sein, daß eben bei der Akromegalie die Kopfhaut wesentlich rascher an Weite zunimmt als der Umfang der Schädelkapsel, und so eine Faltenbildung der Haut zustande kommt, die dem Bilde der C. v. gyrata entspricht. Mit dem Zunehmen der akromegalischen Symptome nimmt auch die Faltenbildung an Umfang sichtbar zu. Vielleicht gilt für das Zusammentreffen einer C. v. gyrata mit Kretinismus (Fälle Fiocco) entsprechend dasselbe. Zu dem Begriff der C. v. gyrata gehört, daß sie durch keine erkennbare äußere Krankheitsursache hervorgerufen ist. Ebenso ablehnend muß man sich verhalten, wenn dem mikroskopischen Nachweise von Entzündungsprozessen eine ursächliche Bedeutung beigelegt wird. Ein Blick auf die histologischen Befunde der verschiedenen Untersucher lehrt, daß einige Autoren keinen pathologischen Entzündungsprozeß fanden (Wälsch, Voerner, Vereß in einem seiner Fälle), während andere wie Vignolo-Lutati, Pasini, Adrian, Vereß entzündliche Vorgänge in der Cutis mit dem Ausgang in Sklerosierung nachwiesen und diesen Befund als die Ursache für das Zustandekommen der C. v. gyrata erkannten. Man darf aber nicht übersehen, daß bei einem Teil der Fälle Kopfekzeme, Furunkel, Alopecia areata und ulceröse Syphilis vorangegangen waren, die zwanglos entzündliche Prozesse oder deren Residuen in der Cutis erklärlich machen.



Es ist auch schwer verständlich, wie es durch Ekzeme in der Kindheit nach Jahrzehnten zu einer solchen Verbreiterung der Kopfhaut und Bildung der Gyri kommen könnte. Selbst wenn die Anamnese keinerlei vorangegangene Erkrankungen der Kopfhaut aufdeckt, so können doch bis zum Mannesalter minimale Traumen die Kopfhaut getroffen haben, so daß der histologische Nachweis bestehender oder überstandener Entzündung nicht verwunderlich wäre. Daß allein schon durch die Faltenbildung eine Sekretstauung in den Talgdrüsen und entzündliche Prozesse in ihrer Umgebung zustande kommen können, hat Voerner an den Nabelfalten nachgewiesen.

Ich lege deshalb dem Nachweis der entzündlichen Vorgänge bei dem von mir untersuchten Falle keine ursächliche Bedeutung für das Entstehen der C. v. gyrata bei, sondern halte sie für etwas Belangloses oder Sekundäres. Die anfängliche Annahme, daß sich die C. v. gyrata nur bei Individuen mit dunkeler Haarfarbe findet, hat sich nicht bestätigt.

Neben einer Verbreiterung der Haut hatte Jadassohn auch eine Verdickung derselben angenommen; auch Merian spricht von einer Verdickung und zu weiten Beschaffenheit. Checinsky will bei einem Sektionsfalle eine Verdickung um 6 mm gegen die normale Kopfhaut festgestellt haben. Andere Autoren (Unna, Voerner) nehmen nur eine flächenhafte Verbreiterung an; ich halte die Verdickung nur für eine scheinbare, wenn ich auch histologisch keine vergleichende Untersuchung anstellen konnte.

Was die Lokalisation betrifft, so stimmen die meisten Fälle überein; besonders zu erwähnen sind nur die von Calle abgebildeten Fälle, welche die ganze Kopfhaut betreffen und so recht den Namen Cuir encéphaloide verdienen. Interessant ist der Fall Krauß, der ausschließlich am Vorderkopf lokalisiert war. Dieser Fall und der von Oppenheim demonstrierte, welche beide streng halbseitig lokalisiert waren, sind ein wichtiges, neues Argument für die Annahme, daß die C. v. gyrata eine angeborene Mißbildung sei. Ebenso spricht dafür das Vorkommen bei Familiengliedern (Vögeli: Vater und 2 Söhne, Vereß: 2 Brüder).

Eigene Beobachtung eines erblichen Vorkommens.

Bei einem 28jährigen Manne mit dichtem dunklen Haar, der wissentlich nie an Erkrankungen der Kopfhaut gelitten hatte, entdeckte ich zufällig eine stark ausgeprägte C. v. gyr. am Vertex. Patient gab an, daß sein Vater die gleichen Erscheinungen hätte. Eine auf meinen Wunsch angefertigte und mir übermittelte Photographie ließ auch bei dem Vater eine ganz ähnliche Gyribildung am Vertex erkennen.

Jadassohn hatte die Anomalie in das große Gebiet der Naevi einreihen wollen. Ich selbst hatte Gelegenheit, eine rapide gewachsene



Geschwulst der Kopfhaut zu untersuchen, die sich durch ihre Pigmentierung und ihren Gehalt an Naevuszellen als Naevus charakterisierte und in ihrem Aussehen ganz dem Bilde einer C. v. gyrata entsprach.

Eigene Beobachtung.

22jähriger Artillerist, dessen Kopfhaut angeblich bis dahin nichts Anormales aufzuweisen hatte, wurde am 9. IX. 1914 durch Granatsplitter an der linken Kopfseite verwundet, fiel infolge der Verwundung vom Geschütz und wurde dann

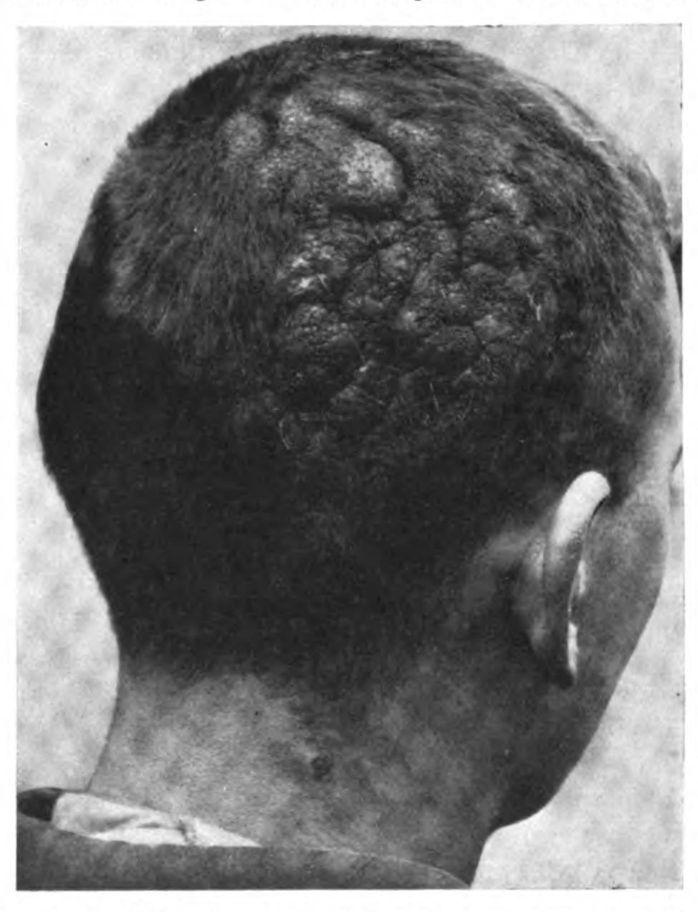


Abb. 2. Naevogener Tumor der Kopfhaut (nach Trauma) vom Typus der Cutis vert. gyr.

durch Überfahren an der rechten Kopfseite gequetscht. Er lag danach lange in der Freiburger Klinik. Am 17. IV. 1917 heißt es, daß die Kopfhaut auf der rechten Seite zusammengeschrumpft sei von früherer Verwundung her. Am Kopfe sonst äußerlich nichts zu bemerken. Am 28. VII. findet sich im Bereiche des rechten Scheitelbeines und Hinterhauptbeines eine handgroße (16 mal 12 cm) eigentümliche Hautwucherung. Die Haut hat ein warziges Aussehen und ist von blaulivider bis bräunlicher Farbe und ist von zahlreichen Windungen und Furchen durchzogen. Die Haut ist hier von weicher und teigiger Konsistenz und auf der Unterlage sehr gut verschieblich, im Gegensatz zu der normalen Kopfhaut. Die Haare sind viel dünnerstehend und kürzer als am übrigen Körper. Als ich den Kranken ein halbes Jahr später sah, nahm die Geschwulst die rechte Hälfte des

Hinterhauptes und die rechte Seitenfläche des Kopfes vom Ohr nach hinten zu ein. Das Aussehen entsprach mit seinen zahlreichen Gyri dem Bilde der C. v. gyrata.

Histologisch findet sich eine Hyperkeratose und Akanthose und eine Anhäufung melanotischen Pigments. Bis zum Grunde der Schnittfläche ziehen mächtige Stränge von Naevuszellen. Bemerkenswert war der Nachweis von schlechtfärbbaren kleinen Inseln mit entzündlicher Infiltration der Umgebung und Riesenzellen (gequetschtes Gewebe?). Die Haare sind mit ihren Hüllen von Naevustumorzellen eng umscheidet, wobei ein Zugrundegehen der Anhangsgebilde erkennbar ist.

Es handelt sich in diesem Falle wohl um eine zunächst latente Naevusdisposition, bis sich unter der Einwirkung eines schweren Traumas der naevogene Tumor entwickelte; bemerkenswert ist dabei seine Neigung, sich in Wülste und Furchen vom Typus der Cutis v. gyrata zu legen.

Zusammenfassung.

Der kritische Überblick über die gesamte bisher vorliegende Literatur und auch meine eigenen Beobachtungen lassen erkennen, daß die von Jadassohn und Unna vertretene Auffassung vom Wesen der C. v. gyrata in allen namentlichen Zügen noch immer zu Recht besteht. Es sind neue wichtige Argumente hinzugekommen, die den Beweis liefern, daß die Cutis verticis gyrata — wenigstens was die von Jadassohn und Unna ursprünglich als solche angesprochnen Fälle betrifft — in der Tat eine Mißbildung der Haut ist, die hereditär veranlagt oder embryonal angelegt, im späteren Leben sichtbar wird und in das große Gebiet der Naevi einzureihen ist.

Ich möchte jedoch hinzusetzen, daß m. E. eine Faltenbildung der Kopfhaut, welche das Bild der C. v. gyrata klinisch völlig nachahmt, auch durch andere Ursachen bedingt sein kann, z. B. durch die Disproportion zwischen Schädelkapsel und Kopfhaut, wie sie nach meiner Feststellung im höheren Alter vielfach eintritt, oder unter pathologischen Bedingungen, z. B. bei der Akromegalie. Ebenso mag zugegeben werden, daß tiefe eitrige Prozesse die befallene Partie der Kopfhaut in Falten legen können, die dem Bilde der C. v. gyrata entsprechen. Es sei auch nochmals auf den oben beschriebenen Fall hingewiesen, wo sich nach Trauma ein mächtiger Pigmentnaevus entwickelte, dessen Oberfläche sich in Wülste und Furchen legte, vom Typus der Cutis v. gyrata.

Der von Lenormant (Ann. de dermatol. et de syphiligr. 6. Serie, Nr. V, 1920) als Cutis vert. gyr. beschriebene Fall ist auch nichts anderes als ein echter Pigmentnaevus. (Nachtrag bei der Korrektur.)



(Aus der Universitätsklinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Finger].)

Über Cutireaktion bei Favus.

Von
Dozent Dr. **Robert Otto Stein.**
Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

Die Blochsche Entdeckung der Hautallergie bei den tiefen Trichophytien hat die Veranlassung gegeben, das Favus-Material unserer Klinik auf die Cutireaktion gegen Trichophytin zu prüfen. Meine Untersuchungen erstrecken sich über einen Zeitraum von zehn Jahren und umfassen den größten Teil der Favuskranken, die von 1910 bis 1920 bei uns Heilung suchten. Zur Anstellung der Cutireaktion habe ich ein polyvalentes Misch-Trichophytin verwendet, welches im ganzen sechs verschiedene Trichophyton-Arten und drei Achorion-Stämme enthielt.

Den biologisch wirksamsten Extrakt liefert ein in die Favusgruppe gehöriger Hyphomycet: das Achorion Quinckeanum, eine Tatsache, auf die Bloch mich aufmerksam machte.

In meinem Misch-Trichophytin waren zwei Quinckeanum-Stämme enthalten, von denen einer von Sabouraud, der andere von Bloch mir seinerzeit freundlichst überlassen wurde. Außerdem waren in meinem Extrakt ein Achorion Schoenleinii, drei Stämme des Trichophyton gypseum, zwei Stämme des Trichophyton crateriforme und ein Trichophyton violaceum vertreten.

Die Cutireaktion habe ich immer in Form der Intradermoreaktion angestellt, um stets eine genau gleiche Menge des Extraktes in die Haut zu bringen.

Als Ort der Injektion wählte ich den linken Vorderarm und injizierte immer mit einer feinen Kanüle $^1/_{10}$ ccm des konzentrierten Extraktes oder einer entsprechenden Verdünnung. Abgelesen wurde nach 24 Stunden.

Zur besseren Übersicht meines Materiales möchte ich dasselbe in zwei Gruppen sondern, in Favuspatienten mit typischem, gewöhnlichem Kopffavus und in Fälle mit Favus corporis. Der letztere

trat entweder als ausschließlich scutulumbildende Favuseruption oder als sogenannter Favus herpeticus auf.

I. Gruppe: Typischer Kopffavus.

Alle Patienten mit typischem Kopffavus — im ganzen 51 — ergaben als kulturellen Befund das Achorion Schoenleinii. Niemals konnte ich einen anderen Favusstamm bei dieser Art der Favuskrankheit isolieren. Meine Erfahrungen decken sich in dieser Beziehung mit denen der anderen Autoren. Sabouraud z. B. schreibt: Je n'ai jamais rencontré qu'un seul Achorion Schoenleinii dans les quelques deux cents cas de favus du cuir chevelu, de tout aspect clinique, que j'ai mis en culture. Der gewöhnliche Wirt des Achorion Schoenleinii ist der Mensch, bei dem es in der Regel das bekannte Bild des chronischen Kopffavus verursacht, aber auch gelegentlich Erkrankungen der übrigen Hautdecke, sowie der Nägel hervorruft. Die Chronizität der Kopfinfektion ist nach Ansicht Unnas und Tomaszewskis offenbar durch die Fähigkeit des Pilzes bedingt, in die innere Haarwurzelscheide, sowie in den Haarschaft einzudringen und sich hier festzusetzen, ohne das Haar zu zerstören und ohne erhebliche entzündliche Erscheinungen auszulösen.

Quincke hat zuerst betont, daß diese Eigenschaft nur das Achorion Schoenleinii besitzt, nicht aber sein α-Pilz; und Unna glaubt, sie mit dem geringen Sauerstoffbedürfnis des Pilzes erklären zu können. Die Kulturen des Achorion Schoenleinii sind durch ihr relativ langsames Wachstum auch bei Bruttemperatur, ihr ausgesprochenes Stickstoff- und geringes Sauerstoffbedürfnis ausgezeichnet. Auf Maltoseagar wächst ein kleiner, wachsglänzender Kuchen von gefalteter, windungsreicher Oberfläche (Plauts Gehirntyp), dessen Bau lebhaft an die wabige Struktur eines Badeschwammes erinnert. Die Farbe ist ein verschieden nuanciertes Gelb, manchmal nach Art des Honigs tingiert, manchmal mit einem Stich ins Braune. Die Produktion pleomorpher Lufthyphen erfolgt, wenn überhaupt, sehr spät und spärlich.

In feuchter Kammer keimen die Sporen zu Mycelfäden aus und produzieren zunächst Ektosporen. Die Fäden sind plump, breit und verzweigen sich winkelig, ähnlich den Ästen einer Eiche (Tomaszewski). Besonders charakteristisch sind bei weiterer Ausbildung des Mycelsternes endständige, gabelige, rehgeweihartige, kronleuchterförmige Bildungen (Chandeliers faviques — Sabouraud). An üppig und rasch wachsenden Stellen kann man die bizarrsten Formen zu Gesicht bekommen. Mitunter entsteht ein kurzer seitenständiger Sproß, der sich korkzieherartig krümmt, nach Art eines Ascus; dann wieder kommt es zum Austritt protoplasmatischen Inhaltes, der schon des öfteren als gelber Körper beschrieben wurde.



Ausnahmsweise kommt das Achorion Schoenleinii auch bei Tieren vor. Alle Autoren (Sabrazès, Scholtz, Dubois), die diesen Pilz bei Tieren fanden, vertreten die Meinung, daß in diesen Fällen Scutulummaterial favuskranker Menschen die Infektionsquelle für die Tiere abgegeben haben dürfte. Die Tierpathogenität des gewöhnlichen menschlichen Kopffavus ist gering. Die experimentellen Impfungen gehen schwer an und heilen rasch ab.

Tomaszewskis Impfungen beweisen, daß man mit Reinkulturen des Achorion Schoenleinii bei Kaninchen, Katzen, Hunden und Hühnern nach 2—3 Wochen das klinische Bild des Favus erzeugen kann; aber nur bei Hühnern haben die Scutula einen längeren Bestand. Bei Meerschweinchen kommt Schildchenbildung nur in einem Teil der Fälle zustande, um rasch wieder zu verschwinden. Bei Ratten und Mäusen ist Tomaszewski die Infektion fast nie gelungen. Auch viele andere Autoren (Munnich, Elsenberg, Frank) berichten über die geringe Empfänglichkeit der Ratten und Mäuse für das Achorion Schoenleinii.

Bei allen 51 Fällen von typischem Kopffavus war die Cutireaktion mit meinem Extrakte negativ.

Der Favus des behaarten Kopfes ist ja ein eminent chronisches Leiden von oft unbegrenzter Dauer. Die geringe entzündliche Gewebsreaktion verhindert das Zustandekommen einer Immunität, und vollständig schutzlos, mit Haut und Haaren, ist der Patient dem Achorion Schoenleinii ausgeliefert.

II. Gruppe: Körperfavus.

a) Favus scutulogenes corporis.

Scutulumbildenden Körperfavus untersuchte ich in 12 Fällen. Hiervon boten fünf außerdem typischen Favus des Capillitiums. Sieben hatten eine isolierte Favusinfektion an der mit Lanugo bedeckten Haut. Die Favusscutula fanden sich in verschiedener Größe bei diesen zwölf Patienten teils am Stamm, teils an den Extremitäten, in einem Falle am Scrotum, in einem anderen auch in den Nägeln.

Der kulturelle Befund ergab ausschließlich das Achorion Schoenleinii.

Die Cutireaktion war bei allen zwölf negativ.

b) Favus herpeticus corporis.

Diese Gruppe umfaßt neun Beobachtungen. Fünf Patienten mit Favus herpeticus corporis ergaben als kulturellen Befund das Achorion Schoenleinii und hatten alle negative Cutireaktion.



In den vier anderen Fällen jedoch fand ich eine *positive Cutireaktion* und die Kultur ergab *andere menschenpathogene Favusarten*. Diese vier durch ihren bakteriologischen Befund und ihre positive Cutireaktion gewiß interessanten Fälle möchte ich in Kürze mitteilen.

Fall 1 und Fall 2:

1. Hilda M., sieben Jahre alt, aufgenommen 22. VI. 1911[1]).

Status praesens: Die Pat. zeigt links und rechts am Halse zwei linsengroße, mäßig infiltrierte, im Zentrum leicht schuppende, in der Peripherie elevierte Fleckchen; ferner in der Gegend beider Schulterblätter zwei ca. zehnhellerstückgroße, entzündlich gerötete Scheiben, welche von einem Bläschenkranze eingerahmt sind und stellenweise mörtelartige, deutlich schwefelgelbe, linsengroße Scutula tragen. In der Kreuzgegend ist ein ganz analoger, etwa hellergroßer Krankheitsherd.

2. Antonie M., 11 Jahre alt, Schwester der Hilda M., aufgenommen am 22. VI. 1911.

Status praesens: Vorne an der Brust und hinten am Rücken zwei Krankheitsherde, welche kreisförmig scharf begrenzt, entzündlich gerötet sind und die Größe einer Krone erreichen. Die einzelne Efflorescenz stellt eine Scheibe dar, die von einem Saume kleinster bis stecknadelkopfgroßer Bläschen und Pustelchen umgeben ist. Gegen das Zentrum zu trocknen diese Bläschen zu Krusten und festhaftenden Borken ein.

An den oberen Extremitäten, und zwar in der Gegend des inneren Epicondylus am linken Arme und an der radialen Seite des rechten Unterarmes bis kronengroße (im ganzen vier) gerötete Scheiben, die sich von den Herden am Rumpfe nur dadurch unterscheiden, daß in ihren zentralen Partien *typische bis linsengroße Favusscutula entstanden sind*.

Die Mutter dieser beiden mit herpetiformem Favus behafteten Kinder gab an, daß dieselben des öfteren *eine Katze*, mit der sie ständig spielten, ins Bett zu sich genommen hatten.

Die Katze, eine gewöhnliche weiße Hauskatze, hatte ich Gelegenheit zu untersuchen; sie wies an der Haut des Bauches einen etwa *kronengroßen, infiltrierten, entzündlich geröteten Herd auf*, der *zwei typisch schwefelgelbe*, etwa linsengroße *Scutula* trug.

Die Kulturen, welche ich aus den Scutulis der beiden Kinder und aus denen der Hauskatze auf Maltoseagar züchten konnte, wuchsen langsam und bildeten ein dunkelblauviolettes Pigment. Eine derartige Favusart war mir damals noch unbekannt; sie glich keiner der Testkulturen meiner Sammlung.

Als kurze Zeit darauf *Blochs* Mitteilung über das von ihm entdeckte Achorion violaceum erschien, war es mir klar, daß es sich auch *in diesen beiden Fällen um das Blochsche Achorion gehandelt hat*.

Das Achorion violaceum beschrieb *Bloch* in Basel gelegentlich der Untersuchung einer kleinen Endemie von Favus.

Der Pilz zeichnete sich klinisch dadurch aus, daß er auf der glatten Haut des Menschen teils *trichophytieartige Bildungen*, teils aber *typische Scutula kombiniert mit trichophytoiden Herden* verursachte. Er erzeugte in einem Falle ein mächtiges, ausgedehntes Scutulum im Gesichte, bei welchem die Herpesscheibe voll-

[1]) Herr Prim. Dr. *Scherber* hatte die Liebenswürdigkeit, die beiden Kinder der Klinik zu überweisen.

ständig in den Hintergrund trat. In dem anderen Falle auf der Haut des Körpers runde, scharf abgegrenzte Manifestationen mit entzündlich rotem Knötchen, bläschenbesetztem Randwall und tiefer gelegenem, schuppendem Zentrum. Eingestreut in diese herpetiformen Bildungen waren typische Favusschildchen.

Im dritten und vierten Falle endlich waren bloß Herpesringe und infiltrierte Kerionformen zu konstatieren, die makroskopisch keinerlei Scutulum erkennen ließen.

Auf künstlichen Nährböden wächst nach Blochs Angaben das Achorion violaceum langsam und spärlich. Es bevorzugt kohlenhydratfreie Nährböden und gedeiht auf einfachem Agar viel besser als auf M ltose und Glucoseagar. Die Farbe der Kultur wechselt zwischen Dunkelbraunviolett bis zu Hellila und Braun. Die Kulturen bleiben meist lange Zeit flache, nackte oder spärlich beflaumte Scheiben.

Das Zentrum dieser Scheiben ist stärker erhaben, von unregelmäßig warziger und höckeriger Gestalt, die Peripherie wird gebildet von einer Rosette besenreiserartig sich auflösender Strahlen. Die Bildung eines pleomorphen Flaumes erfolgt ganz unvermittelt, bald schon nach zwei Wochen, bald erst nach zwei Monaten oder später und ist auf kohlenhydrathaltigen Nährböden stärker ausgeprägt.

Das mikroskopische Bild des Pilzmycels ist wenig charakteristisch; es bildet ähren- und traubenförmig angeordnete Ektosporen, Spindelsporen und stellenweise Chlamydosporen.

Bloch konnte mit Achorion violaceum bei experimenteller Inokulation auf die Haut des Menschen einen Herpes tonsurans vesiculosus und squamosus mit Bildung typischer Scutula hervorrufen. Das Krankheitsbild des Meerschweinchens entsprach nach Bloch klinisch vollkommen dem durch Achorion Quinckeanum bei demselben Tiere erzeugten. Der bei allen Impftieren sich entwickelnde, mit mächtiger entzündlicher Reaktion einhergehende Krankheitsherd heilte spontan ab, und eine eineinhalb Monate später vorgenommene Zweitimpfung verlief negativ, d. h. die erste Impfung hinterließ beim Meerschweinchen eine allgemeine Hautimmunität.

Der Wirt des Achorion violaceum war bei den Blochschen Fällen die Maus. Zwei in einem Hause lebende, mit Achorion violaceum infizierte Favuspatienten berichteten, daß zahlreiche, in ihrem Zimmer gefangene Mäuse an tiefen Wunden und Borken in der Kopfregion litten und ein derartig lebend zur Untersuchung gebrachtes Exemplar zeigte ein typisches, an der Oberfläche zerklüftetes, schmutzigbraungelbes, im Inneren schwefelgelbes Riesenscutulum am Kopfe. Dieses Scutulum ergab, auf künstliche Nährböden übertragen, Reinkulturen von Achorion violaceum.



Es erübrigt sich, den klassischen Schilderungen Blochs noch etwas hinzuzufügen.

Das Achorion violaceum ist eine bis jetzt sehr seltene Favusvarietät, die scheinbar bei Mäusen und Katzen sich findet und auch gelegentlich Menschen infiziert.

Die beiden kleinen Patientinnen reagierten nun prompt auf mein Trichophytin. Bei intradermaler Injektion von $^1/_{10}$ ccm einer Verdünnung bis 1 : 20 entstand noch eine deutliche positive Cutireaktion. Das eine Kind unterzog ich hierauf einer spezifischen Behandlung: es erhielt am 30. VI., 7. VII., 11. VII. und 18. VII. 1911 je eine Trichophytin-Injektion; das andere Kind blieb während dieser Zeit zur Kontrolle ohne Therapie. Nach einigen intradermalen Injektionen war bei dem ersteren die Affektion abgeheilt, während das letztere die mit typischen Scutulis besetzten Hautherde noch unverändert aufwies.

Fall 3.

Im Winter des Jahres 1915 wurde dem Ambulatorium unserer Klinik ein 10jähriger Knabe zugewiesen, der mit seiner Mutter aus Galizien geflüchtet war und in einem Barackenlager wohnte. Das Kind zeigte am Rumpfe einen herpetiformen Krankheitsherd von etwa Handtellergröße, innerhalb dessen sechs bis linsengroße Scutula saßen. Die Kultur dieser Scutula ergab auf Maltoseagar das Achorion Quinckeanum.

Das Achorion Quinckeanum wächst bei Zimmertemperatur auf allen gebräuchlichen Nährböden, ganz besonders gut auf kohlenhydrathaltigen. Es bildet von Anfang an einen auffallend dichten, weißen Flaum und erhält dadurch eine gewisse Ähnlichkeit mit den sekundär-pleomorphen Flaumkulturen anderer Pilzstämme, wenn sie lange auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet worden sind, ohne in bestimmten Zeitabständen überimpft zu werden. Die Kultur wirft unregelmäßige Falten und sendet flaumige, radiäre Strahlen aus. Ältere Kulturen bilden, besonders an der Unterseite und in den Nährböden diffundierend, einen dunkelbraunvioletten Farbstoff.

Das mikroskopische Bild der jungen, aus einem Schüppchen auskeimenden Pilzrosette zeigt nach Tomaszewski zarte, gerade verlaufende Pilzfäden mit spitzwinkeligen Verzweigungen. Schon nach wenigen Tagen treten mit Ektosporen dicht besetzte, unverzweigte Fruchthyphen auf, später auch solche von traubenförmigem Bau und endlich gefächerte Spindelsporen.

Wenn man lediglich die kulturellen Eigenschaften des Achorion Quinckeanum ins Auge faßt, sein üppiges Wachstum bei Zimmertemperatur, seine Vorliebe für kohlenhydrathaltige Nährböden, seine Fruktifikation, sein ganzes morphologisches und biologisches Verhalten auf künstlichen Nährmedien, so müßte man zum Schlusse kommen, daß wir es mit einem Trichophyton zu tun hätten. Alle seine Eigen-



schaften stimmen mit den generellen Merkmalen der Trichophytongruppe überein und stehen im Gegensatze zu denjenigen des Achorion Schoenleinii. Dazu kommt noch der Umstand, daß der Quinckesche Pilz auch im parasitären Zustande auf der Haut des Menschen mit Vorliebe trichophytoide Bildungen (Herpes tonsurans squamosus und vesiculosus, kerionartige Herde) erzeugt und fast nie auf den behaarten Kopf übergreift.

Nur Wandel beobachtete einen Fall von Favus capillitii, der klinisch eine Kombination von Favus mit Ekzem darstellte. Der Verlauf war sehr günstig, denn nach Entfernung der Scutula und einmaliger Epilation heilte die Affektion unter Jodtinktur in kurzer Zeit. Die Haare waren mikroskopisch und kulturell pilzfrei. In den Scutulis fand sich der α-Pilz.

Die Unfähigkeit des α-Pilzes, den typischen chronischen Kopffavus erzeugen zu können, ist nach Quincke und Unna dadurch bedingt, daß der α-Pilz infolge seines geringen Wärme- und seines großen Sauerstoffbedürfnisses nicht in das Haar eindringt. Herpes tonsuransartige Herde bei echtem Favus sind im ganzen relativ selten und fast nur bei gleichzeitigem Favus der Kopfhaut vorhanden. Bei durch Achorion Quinckeanum erzeugtem Favus hingegen überwiegen stets die trichophytieähnlichen Herde, die Scutula treten dagegen ganz zurück; sie finden sich stets nur in geringer Zahl und Größe unregelmäßig zerstreut innerhalb der erythemato-squamösen Herde.

Der Wirt des α-Pilzes ist die Maus. Nichtsdestoweniger sind nach den Angaben aller Autoren Mäuse nicht sehr empfänglich für Impfungen mit dem α-Pilz. Trotz Anwendung gut versporter Kulturen und energischer Einreibung mit Sandpapier konnte Tomaszewski mit fünf verschiedenen, allerdings lange auf künstlichen Nährböden fortgezüchteten Quinckeanum-Stämmen bei weißen und grauen Mäusen nur ausnahmsweise kleine Scutula mit kurzem Bestande erzeugen.

Bei Kaninchen, Katzen, Hunden und Hühnern haftet der α-Pilz leicht und bedingt eine serpiginös fortschreitende herpetiforme Favuseruption von mitunter monatelangem Bestande.

Am intensivsten reagiert auf die Inokulation mit dem α-Pilz das Meerschweinchen. Ganz regelmäßig tritt nach einer Inkubationszeit von 7—9 Tagen eine mächtige Scutulumbildung auf, die sich unter heftigen entzündlichen Reaktionserscheinungen im Verlaufe einer Woche im ganzen abstoßt und mit Hinterlassung einer anscheinend dauernden Hautimmunität abheilt.

Der obengenannte zehnjährige Junge, der in einem stark von Mäusen heimgesuchten Barackenlager wohnte, hat sich wohl sicher durch eine favöse Maus infiziert.

Die intradermale Injektion meines Trichophytins ergab noch bei einer Verdünnung 1 : 20 eine positive Cutireaktion.



Da die Mutter des Patienten eine Spitalaufnahme ihres Kindes verweigerte und mit dem Kinde aus der ambulatorischen Behandlung ausblieb, kann ich über einen therapeutischen Effekt meiner Injektionen nichts aussagen.

Fall 4.

Karl P., 16 Jahre alt, Gärtnerlehrling, wurde am 12. XI. 1918 aufgenommen. Pat. bekam wegen einer Grippe-Bronchitis kalte Umschläge um den Stamm, bald darauf entwickelten sich im Bereiche des betreffenden Hautgebietes etwa linsengroße Efflorescenzen, die rasch peripherwärts sich ausbreiteten.

Status praesens: Pat. zeigt am Rumpfe, und zwar auf der Haut der Brust und des Oberbauches, sowie an den Seitenteilen des Thorax linsen- bis kronengroße Herde, die teils einzeln stehen, teils miteinander konfluieren. Manche sind deutlich im Zentrum rückgebildet.

Die kleinsten Efflorescenzen setzen sich aus einer Gruppe lichenoider Knötchen zusammen, die entzündlich rot verfärbt und an ihrer Kuppe mit Schuppenkrusten bedeckt sind. Die größeren Scheiben tragen an einzelnen Stellen regellos verstreute, festhaftende, schwefelgelbe Scutula, die einen geschichteten Bau erkennen lasse. Die Scutula sitzen stets auf einer stärker infiltrierten Basis und lassen sich leicht ablösen. Nach Entfernung der Scutula tritt der nässende, mit einer dünnen Eiterschicht bedeckte Papillarkörper zutage.

Aus den Scutulis dieses Falles konnte ich das Achorion gypseum in Reinkultur züchten.

Das Achorion gypseum wurde nach Sabourauds Angaben fünfmal bei Menschen gefunden und zweimal bei Tieren. Bodin und Mewborn sahen bei ihren beiden Patienten herpetiforme Bildungen mit kleinen Scutulis.

Bodin z. B. beschreibt das bei einer 30 jährigen Frau gesehene klinische Bild als einen an der rechten Wange lokalisierten, 3 cm im Durchmesser haltenden, etwa kreisrunden, erythemo-squamösen Herd, in welchen vier typische, 2—3 mm breite, schwefelgelbe Scutula eingestreut waren.

Desgleichen berichtet Mewborn über einen Herpes circinatus mit kleinsten Scutulis.

Die übrigen drei Fälle (Sabrazès, Lefevre, Sabouraud) erweckten klinisch völlig den Eindruck trichophytoider Manifestationen und nur die mikroskopische Untersuchung deckte die kleinsten Scutula auf.

Der Ursprung dieser Favusart wurde festgestellt durch zwei Befunde an Haustieren; Sabouraud sah das Achorion gypseum bei einem Hund und Suis bei einem Pferd.

Dem Aussehen nach gleicht die Kultur des Achorion gypseum völlig einem Mikrosporon tierischen Ursprunges oder einem Trichophyton gypseum. Am zehnten Tage entstehen auf Maltoseagar kleine, etwa hellergroße Scheiben mit knöpfchenförmig eleviertem Zentrum. Die Mitte der Kolonie färbt sich milchkaffeebraun, die Randzone bleibt schneeweiß. Nach etwa drei Wochen bildet sich ein radiär gestellter

Strahlenkranz in der peripheren Randzone. Ältere Kulturen bedecken sich mit einem gipsähnlichen weißen Staub und produzieren alsbald pleomorphe Lufthyphen, die in ihrem Aussehen pleomorphen Trichophyton- und Mikrosporon-Stämmen ähneln und an weiße Wolle erinnern. In feuchter Kammer gezüchtet, produziert das Achorion gypseum Spindelsporen in ungeheurer Menge, die oft in dichten Büscheln miteinander vereinigt sind und für die nahe Verwandtschaft dieses Pilzes mit den Mikrosporonarten tierischen Ursprunges sprechen.



Vier Wochen alte Kolonie von Achorion gypseum, im Zentrum pleomorph.

Mit meinem Achorion gypseum-Stamm habe ich zahlreiche Impfungen am Meerschweinchen angestellt und stets nach 6—8 Tagen einen positiven Impferfolg erzielen können. Die Hautstelle, in welche ich das Kulturmaterial eingerieben hatte, zeigte eine stark entzündliche Infiltration und ließ an der Oberfläche kleinste bis linsengroße typische Scutula erkennen. Diese Scutula wurden infolge der starken, serös-eitrigen Exsudation an der Impfstelle rasch abgestoßen, und die ganze Affektion heilte im Laufe von drei Wochen spontan ab. Eine Reinfektion der Impftiere an einer anderen Körperregion mißlang stets, ein Beweis dafür, daß auch das Achorion gypseum beim Meerschweinchen nach überstandener Erkrankung eine allgemeine Hautimmunität hinterläßt.

Der 16jährige Junge, bei welchem sich, begünstigt durch die lang fortgesetzten feuchten Umschläge, eine so seltene Favuserkrankung entwickelt hatte, zeigte eine sehr schön positive Cutireaktion mit meinem Trichophytin. Bis zur Verdünnung 1 : 20 entstanden typische, über kronengroße Erytheme mit zentraler Papelbildung am Orte der intradermalen Einverleibung.

Sehr interessant war auch der günstige Einfluß, den die kurz nacheinander verabreichten Trichophytin-Impfungen auf den Ablauf der Erkrankung nahmen. Pat. erhielt am

14. XI.	Trichophytin	1 : 20	0,1 ccm	intradermal
22. XI.	„	1 : 20	0,1 „	„
28. XI.	„	1 : 10	0,1 „	„
2. XII.	„	1 : 5	0,1 „	„
8. XII.	„	1 : 5	0,1 „	„

Gleichzeitig mit dem Auftreten der positiven Cutireaktion röteten sich stes die herpetiformen erythemo-squamösen Herde auf der Bauchhaut.

Die kleinen Scutula fielen rasch ab, die entzündlichen Infiltrate bildeten sich zurück, und am 12. XII. 1918 wurde Pat. geheilt entlassen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen möchte ich kurz zusammenfassen. Ich hatte Gelegenheit, im ganzen an 67 Favusfällen



die Cutireaktion anzustellen. Nur bei vier Fällen erhielt ich ein positives Resultat, und diese vier Fälle boten klinisch das Bild des Favus corporis mit relativ intensiven Entzündungserscheinungen und kleinen, aber deutlichen Scutulis.

Der Kulturbefund ergab bei diesen vier Patienten niemals das gewöhnliche Achorion Schoenleinii, sondern zweimal das Achorion violaceum Bloch, einmal das Achorion Quinckeanum und einmal das Achorion gypseum Bodin.

Die histologische Untersuchung dieser herpetiformen Favusherde, die ich im Falle 1 und im Falle 4 vornehmen konnte, zeigte eine derartig starke Infiltration der Krankheitsherde, wie sie nur bei durch Trichophytonarten verursachten Affektionen uns entgegentritt. Weder der durch das gewöhnliche Achorion Schoenleinii bedingte Kopffavus noch seine die lanugotragende Haut befallende herpetiforme Variante sind jemals von so heftiger Reaktion begleitet.

Das Favusscutulum des Achorion Schoenleinii wächst zu beträchtlicher Größe heran und ist in eine napfförmige Grube eingebettet, deren Grund eine nur spärliche seröse Durchtränkung aufweist. Mikroskopisch findet sich ein nur ganz schmaler, vielfach unterbrochener Leukocytenwall, der das Scutulum umgibt, ohne es abzuheben.

Ganz anders präsentiert sich das mikroskopische Bild bei den übrigen Achorion-Arten; am deutlichsten tritt der Unterschied beim Achorion gypseum hervor.

Hier sehen wir das Scutulum niemals zu besonderer Größe entwickelt; schon relativ kleine Scutula verursachen eine gewaltige Leukocytenemigration; *das Scutulum wird in kürzester Zeit durch eine breite Schale konzentrisch vorrückender Leukocytenschwärme von der Unterlage abgehoben und alsbald eliminiert.*

Die positive Cutireaktion — von Bloch zum ersten Male bei Achorion Quinckeanum und Achorion violaceum, von *mir* bei Achorion gypseum nachgewiesen — *und der eben geschilderte histologische Befund sind ein Fingerzeig dafür, daß wir zwischen dem Achorion Schoenleinii und den übrigen menschenpathogenen Achorionarten eine scharfe Grenze ziehen müssen.*

Das Achorion Schoenleinii ist der im Lauf von Jahrhunderten an den Menschen gewöhnte, stets von Mensch zu Mensch übertragene, fast möchte man sagen domestizierte Favuspilz. Die anderen Achorionarten aber sind für gewöhnlich Parasiten der Tiere. Ihre gelegentlich erfolgende Übertragung auf den Menschen erzeugt zwar auch eine Favuserkrankung, aber dieselbe unterscheidet sich von der gewöhnlichen humanen Favusinfektion durch die Auslösung von Immunitätsreaktionen, die letzterer fremd sind. Daher heilen die Favusinfektionen tierischen Ursprunges beim Menschen viel rascher als der humane Favus und gehen mit der Erzeugung einer Hautallergie einher, die bei humanem Favus niemals eintritt.



(Aus der deutschen Dermatologischen Klinik [Prof. Dr. Kreibich] in Prag.)

Zwei Fälle von Tuberkulose des Hypoderms (Fungus cutis Riehl).

Von
Dr. **Margarete Stejskal,**
Abteilungsassistent.

Wir hatten in der letzten Zeit Gelegenheit, zwei Fälle tumorartiger Tuberkulose des Unterhautzellgewebes zu beobachten, welche wegen ihrer Seltenheit und ihrer eigenartigen Form mitgeteilt werden.

Fall 1. Anamnese: Die Erkrankung, derentwegen die Patientin unsere Klinik aufsuchte, soll vor 4 Wochen mit dem Auftreten wenig schmerzhafter Beulen unter der Haut — je eine auf beiden Brüsten und eine in der rechten Kniekehle — begonnen haben. Diese sind angeblich durchgebrochen und da unterdessen auch an anderen Stellen neue Beulen hinzugekommen sind, suchte die Patientin unsere Hilfe auf. Sie gibt an, früher nie krank gewesen zu sein. In der Familienanamnese nichts Erwähnenswertes.

Status praesens: 52 Jahre alte, früh gealterte, sehr abgemagerte Frau. Acne rosacea leichten Grades. Der interne Befund ergibt außer einer geringfügigen Dämpfung über der rechten Lungenbasis, abgeschwächtem Stimmfremitus dortselbst und einer diffusen Bronchitis nichts Pathologisches.

Das Krankheitsbild setzt sich zusammen aus einer Anzahl von unter der Haut liegenden Tumoren, die in bemerkenswerter Weise angeordnet sind. Am dichtesten stehen die Knoten in der Nacken-Schultergegend. Sie liegen hier aneinandergereiht in einer Linie, die von der Mitte der Nackenhaargrenze im Bogen gegen die Höhe der linken Schulter zieht. Über der Schulterblattgräte zweigt ein Zug nach medial abwärts ab. Innerhalb dieser Gruppe, jedoch außerhalb dieser Linie, findet sich noch ein kirschgroßer Tumor, jenseits der Mittellinie am Nacken und ein hühnereigroßer Knoten an der rechten Halsseite. Zwischen den sichtbaren tauben- bis hühnereigroßen Vorwölbungen der Haut lassen sich noch kleinere, haselnußgroße, nicht prominente Knoten unter der Haut tasten. Außer dieser Gruppe finden wir noch mehrere einzeln stehende Knoten, die ziemlich symmetrisch angeordnet sind. Genau auf der Höhe beider Schultern, rechts noch im Verlauf der beschriebenen Linie, nur durch einen ca. 2 querfingerbreiten Raum getrennt, je eine fünfkronenstückgroße, flache Hautvorwölbung. In der Mitte der Außenseite beider Oberarme ebenfalls je ein Tumor; links über hühnereigroß, rechts von Haselnußgröße. Über dem Rippenbogen in der Sternallinie links ein walnußgroßer, rechts etwas tiefer ein kirschkerngroßer Knoten. An beiden Brüsten medial von der Mamilla je ein guldengroßer, livid verfärbter, leicht gefältelter Hautbezirk.



Des weiteren noch ein kirschgroßer, halbkugelig vorgewölbter Knoten im Gesicht, knapp neben dem rechten Nasenflügel und ein guldengroßer, livid verfärbter, fistelnder Krankheitsherd in der Kniekehle rechts.

Die Haut ist über den kleineren Knoten von normaler Beschaffenheit, über den großen Knoten zentral gelbbraun verfärbt, leicht schuppend; bei Glasdruck tritt ein apfelgeleeartiger Ton hervor. An den Schultern ist die Haut im Bereich des ganzen Knotens entzündlich gerötet, verdünnt, gespannt, auch der Knoten am linken Oberarm braunrot verfärbt.

Die Konsistenz der kleinen Tumoren ist weichelastisch. Die großen Knoten fluktuieren, am Nacken läßt sich aus zwei Knoten der Inhalt durch Druck teilweise in den benachbarten entleeren. Gegen die Unterlage sind die Knoten gut verschieblich, gegen das umgebende Gewebe gut abgrenzbar. Die bis kirschgroßen waren auch unter der Haut leicht verschieblich und als gut begrenzte solide Knoten des Unterhautzellgewebes zu erkennen, während die großen Abscesse mit der Haut verlötet waren. Die livid verfärbten Hautflecken an den Brüsten sitzen über einem tiefen Infiltrat und sind als Reste durchgebrochener Abscesse aufzufassen.

Aus dem fistelnden Knoten in der rechten Kniekehle konnte auf Druck serös-eitrige Flüssigkeit entleert werden.

Die Knoten waren spontan nicht schmerzhaft, doch druckempfindlich.

Die Diagnose Tuberkulose wurde bereits klinisch gestellt und fand schon durch die Tuberkulinreaktion ihre Bestätigung. Auf 1 mg Alttuberkulin subcutan reagierte die Frau mit einem fünftägigen Fieber bis über 39°; an der Injektionsstelle bildete sich weiches entzündliches Infiltrat, das erst mit Abfallen der Temperatur zurückging.

Auch die Herdreaktion war ausgesprochen; über fast allen Knoten war die Haut gerötet. Die Pirquetreaktion zeigte die Tendenz, in die Tiefe zu gehen; nach anfänglicher Rötung entstand ein Infiltrat, welches mehrere Tage anhielt. Wassermannsche Reaktion negativ.

Zwecks histologischer Untersuchung wurde der kleine subcutane Knoten am rechten Oberarm excidiert und in Paraffin eingebettet. Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich folgendes Bild:

Im Bereiche der Cutis finden sich nur geringfügige Veränderungen: mäßige Abflachung der Retezapfen der sonst normalen Epidermis, die Capillaren im Papillarkörper von lockerem unspezifischen Infiltrat umgeben, degeneriertes Bindegewebe (Elacin) in geringer Menge diffus verteilt.

In den tieferen Cutisschichten nimmt das perivasculäre und periglanduläre Infiltrat an Dichte zu und geht längs der Gebilde, die in die Subcutis hinabreichen, in den eigentlichen Krankheitsherd über. Dieser beginnt an der Cutis-, Subcutisgrenze, hat eine annähernd längsovale Form und verliert sich ohne scharfe Grenze in das ihn umgebende Fettgewebe. Von den untersten Bindegewebslagen der Cutis dringen breite, aus feinen kollagenen Fasern zusammengesetzte Bindegewebsstreifen bogenförmig in den Tumor ein und teilen ihn in einen zentralen, stark veränderten Anteil und zwei seitlich gelegene, weniger erkrankte Partien ab. Doch finden sich die zu beschreibenden Veränderungen auch innerhalb der Bindegewebszüge und nach außen von den seitlichen Septen im umgebenden Fettgewebe in geringem Grade vor. Der zentrale Anteil ist erfüllt von einem lockeren, in einem feinfaserigen Reticulum gelagerten Infiltrat, das aus Rund- und Epitheloidzellen besteht und in das einzelne Riesenzellen eingestreut sind. Die Kerne der letzteren, 5—15 an der Zahl, sind rand- oder polständig. In der Mitte des Herdes findet sich eine spaltförmige Lücke mit unregelmäßigen Ausbuchtungen — die schon makroskopisch am Durchschnitte des Tumors sichtbare Eiterhöhle, deren Inhalt bei der Einbettung ausgeschwemmt wurde. Außerdem finden sich noch zahlreiche





kleine, kreisrunde, scharf begrenzte Lücken, einzeln in der Mitte des Herdes, in Gruppen in der Peripherie, vom Krankheitsprozeß verschonte Fettzellen, wie durch die Sudanfärbung an Gefrierschnitten nachgewiesen werden konnte. Capillaren und auch größere Gefäßchen finden sich ziemlich reichlich im ganzen Bereich des Herdes, mit Ausnahme der unmittelbaren Nachbarschaft der Eiterhöhle. In den seitlichen Partien des Tumors, doch auch zwischen den auseinandergedrängten Fasern der Septen und nach außen im angrenzenden Fettgewebe, hat der Krankheitsprozeß die typische Form der Wucheratrophie des Fettgewebes. Von normalen Fettzellen finden wir insbesondere nach Färbung mit Nilblausulfat alle Übergänge über die Schrumpfung des Fettropfens und das Auftreten neuer Zellkerne bis zur Erfüllung der Fettzelle von neugebildeten Zellen verschiedenster Form; einzelne Fettzellen sind von Riesenzellen mit 10 und mehr Kernen erfüllt. Die Septen zwischen den Zellen sind verbreitert und ebenfalls von jungen Bindegewebszellen erfüllt. An Stellen, wo der Prozeß weiter fortgeschritten ist, finden wir durch Konfluenz der so veränderten Zellen und Septen ganze Inseln entzündlichen Granulationsgewebes.

Tuberkelbacillen konnten im Schnitt nicht nachgewiesen werden.

Während des Aufenthaltes der Patientin auf der Klinik rötete und spannte sich die Haut über den größeren Tumoren immer mehr, so daß sich eine Punktion als notwendig erwies. Es entleerte sich ein dickflüssiger gelbgrüner Eiter, der mikroskopisch steril war.

Nach der Punktion sank die Decke des Abscesses unter das Hautniveau; einige Tage später hatten sämtliche Knoten ihre frühere Größe erreicht.

2 ccm des steril aufgefangenen Eiters wurden einem Meerschweinchen intraperitoneal injiciert. Zehn Tage später traten bei demselben in beiden Leistenbeugen erbsengroße harte Drüsen auf, die dann noch weiter an Größe zunahmen. Wir excidierten nach 5 Wochen eine Drüse und konnten sowohl im Abstrich als auch im Schnittpräparat Tuberkelbacillen nachweisen. Das Meerschweinchen zeigte sonst keine Krankheitserscheinungen, ja es nahm sogar an Gewicht zu. Sechs Wochen nach der Impfung wurde es getötet und seziert. Die ganze Lunge war von dichtstehenden bis stecknadelkopfgroßen Konglomerattuberkeln durchsetzt. Vereinzelte Tuberkel fanden sich auch in der Milz. Die retroperitonealen und bronchialen Drüsen waren bis bohnengroß, verkäst. In Aufstrichen des Eiters zahlreiche Tuberkelbacillen, die auch in Lungen- und Milzschnitten gefunden werden konnten.

Fall II. Anamnese: Patientin gibt an, bisher stets gesund gewesen zu sein. Der Mann leidet angeblich an starkem Husten und hat einige Male Blut gespuckt. Sechs Kinder starben in den ersten Lebensmonaten an Fraisen, die übrigen fünf sind gesund. Die jetzige Erkrankung besteht seit sechs Wochen, es traten nicht schmerzhafte Beulen am Gesäß auf, die nach kurzem Bestehen erweichten und durchbrachen.

Status praesens: 59 Jahre alte Frau, stark abgemagert. Über der linken Lungenspitze geringe Schallverkürzung, sonst intern ohne pathologischen Befund.

Die Erscheinungen an der Haut waren in vielen Beziehungen ähnlich denen des ersten Falles. Auch hier waren das Wesentliche unter der Haut liegende Knoten, die jedoch zum größeren Teile erweicht und durchgebrochen waren. Auch hier zeigte die Anordnung eine gewisse Symmetrie. Auf beiden Gesäßbacken saßen je zwei gulden- bis fünfkronenstückgroße Krankheitsherde, innerhalb derer die Haut blaurot verfärbt, gefältelt und leicht eingesunken war. In der Tiefe war eine Verhärtung tastbar. Zwei der Herde entleerten auf Druck aus einer kleinen zentral gelegenen Öffnung serös-eitriges Sekret. An der Außenfläche beider Unterschenkel und des rechten Oberschenkels, über dem rechten Rippenbogen in der hinteren



Axillarlinie und an der Außenfläche des linken Oberarms ähnliche Herde, teils fluktuierend, teils bereits durchgebrochen. Unterhalb des letzterwähnten Knotens tastet man unter normaler Haut eine erbsengroße, rundliche Geschwulst. Am Dorsum der rechten Hand ein über hühnereigroßer fluktuierender Tumor, von normaler Haut bedeckt, gegen die Haut und die Unterlage gut verschieblich. Ein ähnlich beschaffener ungefähr gleich großer Knoten dorsal am distalen Ende des rechten Unterarmes.

Klinisch wurde in Analogie mit dem ersten Fall die Diagnose Tuberkulose des subcutanen Fettgewebes gestellt. Die Tuberkulinreaktion brachte nicht die erwartete Bestätigung. Auf 1 mg Alttuberkulin reagierte die Frau mit einer Höchsttemperatur von 37 6, mit geringer Prostration und einer leichten Stichreaktion. Herdreaktion trat keine auf. Pirquet schwach positiv. Wassermann- und Pallidinreaktion negativ.

Die histologische Untersuchung des erbsengroßen, nicht erweichten Knotens vom linken Oberarm ergab folgenden Befund:

Im Bereiche der Cutis sind auch hier die Veränderungen geringfügiger Natur. Die Epidermis und der Papillarkörper weisen außer einer Abflachung und stellenweise vollständigen Verstreichens der Retezapfen keinen pathologischen Befund auf. In der Cutis sind die Gefäße und zum Teil auch die Schweißdrüsen von einem lockeren kleinzelligen Infiltrat eingescheidet. Auf der Höhe des Knotens verlieren die elastischen und kollagenen Fasern ihre regelmäßige Anordnung; sie sind bedeutend dicker und bei entsprechender Färbung geben die Fasern die Farbreaktionen des Elacins. Der eigentliche pathologische Herd liegt etwa 2 mm unterhalb der Cutis im subcutanen Fettgewebe. Er ist scharf begrenzt, fast kreisrund, ca. 6 mm im Durchmesser und ist von fast vollkommen normalem Fettgewebe umgeben. Nur in den von dem Herd radiär ausstrahlenden gröberen bindegewebigen Septen findet sich stellenweise ein lockeres perivasculäres Infiltrat, während das kollagene Gewebe und die elastischen Fasern normale Struktur und Tingibilität zeigen. Die Septen übergehen in eine circulär den Herd umgebende feinfaserige Schicht von ziemlich gleichmäßiger Dicke, die von kleinen Gefäßen, einem schütteren Rundzelleninfiltrat und langen Bindegewebskernen durchsetzt ist. Die nach außen schon nicht sehr dicht gefügten Fasern werden nach innen zu immer lockerer, um sich bald in ein feinfaseriges Reticulum aufzulösen. Im Innern des Herdes fehlt auch dieses, und nur stellenweise finden sich einzelne kurze kollagene und elastische Faserstücke. Der Herd selbst stellt einen klassischen großen Tuberkel dar. Der bindegewebigen Hülle liegt ein ebenfalls zirkulär verlaufendes Rundzelleninfiltrat an, welches Ausläufer gegen die Mitte zu aussendet. Der übrige Raum ist erfüllt von großen, an verschiedenen Stellen sich verschieden intensiv färbenden Epitheloidzellen, zwischen denen Riesenzellen eingestreut sind mit bis zu 30 Kernen, die polständig oder circulär am Rande angeordnet sind. In den Nischen zwischen den Ausläufern des Rundzelleninfiltrates finden sich ähnlich gebaute kleine Tuberkel mit Riesenzellen. Das Zentrum weist verschieden große, unregelmäßig geformte Lücken auf, gegen deren Rand das Infiltrat weniger distinkt gefärbt erscheint — kleine ausgewaschene Eiterhöhlen. Auch hier finden sich zahlreiche, von dem Prozeß verschonte Fettzellen in Form kreisrunder, scharfbegrenzter Lücken. Der Gefäßreichtum ist ein geringer, doch finden sich überall mit Ausnahme der verkästen Partien gut erhaltene Capillaren. Tuberkelbacillen konnten auch hier im Schnitt nicht nachgewiesen werden.

Der fluktuierende Knoten über dem rechten Rippenbogen wurde punktiert. 2 ccm des Eiters, der mikroskopisch steril war, wurden einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Auch hier trat in der zweiten Woche eine Schwellung der inguinalen Drüsen auf. Bei der nach sechs Wochen vorgenommenen Sektion



fand sich die ganze Milz von hirsekorngroßen Tuberkeln durchsetzt. Einige Knötchen saßen auch an der Oberfläche der Leber. Die retroperitonealen, inguinalen, bronchialen und Hilusdrüsen waren vergrößert und verkäst. Im Schnittpräparate und Aufstrich zahlreiche Tuberkelbacillen.

Nachdem sich die Knoten spontan merklich verkleinert hatten, wurde die Patientin entlassen. Zehn Tage später kam sie zur Ambulanz; die Herde waren noch kleiner geworden, doch war inzwischen ein neuer walnußgroßer Knoten mit entzündlich geröteter Haut und deutlicher Fluktuation über dem dritten Metakarpalköpfchen der rechten Hand aufgetreten.

Die Zugehörigkeit beider Fälle zu den tuberkulösen Erkrankungen des Unterhautzellgewebes ist insbesondere durch den positiven Ausfall des Tierversuches einwandfrei erwiesen, und es sind daher diese Fälle in die Gruppe jener seltenen Erkrankungen einzureihen, die Jadassohn als Unterart der Tuberculosis fungosa cutis auffaßt und deren Begriff Riehl auf Grund seines am vierten Kongreß der Deutschen dermatologischen Gesellschaft vorgestellten Falles festgesetzt hat. Unsere beiden Fälle zeigen, daß es sich, wie im Falle Riehls, um eine Hauttuberkulose handelt, deren Lokalisation und Beginn in die Cutis-Subcutisgrenze zu verlegen ist. Daß der Sitz im Fettgewebe nicht ausreicht, um die vorherrschende Erweichung zu erklären, geht aus den Verhältnissen beim Erythema induratum Bazin hervor, das bei ähnlichem anatomischen Sitz sehr oft nicht oder nur fistulös erweicht. Dies ging auch aus einem früher beobachteten Fall hervor, bei welchem die Diagnose schon mit Rücksicht auf die fehlende Tuberkulinreaktion (5 mg) größere Schwierigkeiten bereitete. Es handelte sich um multiple Knoten im Gesicht, an der Nase, an der Lippe, am Vorderarm, Oberarm und an den Handrücken. Die Knoten an den Extremitäten wiesen deutlich einen tieferen Sitz auf. Die Haut war darüber faltbar, dabei waren die Knoten — wenn auch undeutlich — von der Unterlage verschieblich und der Knochen im Röntgenbilde frei. Die Haut zeigte daselbst außer einer gewissen bräunlichen Rötung keine charakteristische Farbe; erst dort, wo die Haut über dem Knoten dünner war (Lippe, Stirn), waren letztere von einer dunklen, braunroten Farbe und erinnerten an Lupus tumidus. Wassermann negativ, Tuberkulin wie erwähnt, negativ. Wir diagnostizierten die knotige Form des Boeckschen Sarkoids und nahmen ätiologisch eine tiefersitzende Form der Tuberkulose an. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte zunächst den Sitz an der Cutisfettgrenze und ergab weiters ein tuberkulöses Gewebe, in dem Riesenzellen fehlten und bei welchem sich langgezogene oder multipolare Epitheloidzellen oft mit mehreren Kernen fanden. Die Tendenz zur Nekrose verriet sich nur durch etwas mehr Detritus zwischen den Zellen im Zentrum der Herde. Bacillennachweis gelang nicht. Die Patientin war kräftig, wies keine Zeichen von Tuberkulose auf, nur in der Anamnese war Tuberkulose des Vaters angegeben. In beiden



obigen Fällen handelt es sich um ältere, stark abgemagerte Frauen, und es ist der verschiedene Ablauf der Tuberkulose wohl hauptsächlich auf die verminderte Widerstandsfähigkeit zurückzuführen.

Die klinische Diagnose obiger zweier Fälle ergab sich aus folgenden Erwägungen: Gegen erweichende Lymphdrüsentuberkulose sprach, abgesehen davon, daß nirgends eine vergrößerte Lymphdrüse zu tasten war, der Sitz in der Mittellinie des Nackens, die Herde, die über der Schulterblattgräte, an den Streckseiten der Arme und am Handrücken saßen. Gegen Gumma sprach die hochgradige Erweichung fast gleichzeitig in allen Knoten, das Fehlen einer noch nicht erweichten Randinfiltration und die apfelgeleeartige Verfärbung der Haut vor dem Durchbruch des Knotens.

Als Besonderheit beider Fälle wäre noch einmal hervorzuheben der ausgesprochene Sitz aller Herde an der Cutis-Subcutisgrenze und der Umstand, daß wohl zum Teil mit Rücksicht auf die große Menge des Impfmaterials der Nachweis der Bacillen gelang.



(Aus der Akademischen Klinik für Hautkrankheiten in Düsseldorf.)

Über den Aderlaß in der Dermatologie.

Von
Prof. **Carl Stern,**
Direktor der Klinik.

Unnas. Arbeiten haben stets neben der Förderung wissenschaftlicher Erkenntnis dem Fortschritte der praktischen Betätigung gegolten, Man ist im Zweifel, auf welchem Gebiete ihm der Vorrang gebührt, ob auf dem der theoretischen Erkenntnis oder dem des Ausbaues alter und der Ermittelung neuer ärztlich technischer Maßnahmen. Ich glaube daher berechtigt zu sein, einen kleinen Beitrag praktischer Art geben zu dürfen, zumal sich vielleicht bei der Erörterung des Aderlasses und seiner gegenwärtigen Bedeutung in der Dermatologie, Beziehungen ergeben können zu einem Thema, das von Bonne in der Festschrift für Unna 1910 (Dermatologische Studien), wie ich glaube, im Sinne des geschätzten Autors erörtert wurde, ich meine zu dem seborrhoischen Ekzem. Dem Aderlaß habe ich seit etwa 20 Jahren meine Aufmerksamkeit zugewandt, aufmerksam gemacht zuerst durch eine Beobachtung bei einem Lupuskranken. Derselbe bekam nach einer außerhalb des Krankenhauses angewendeten energischen Pyrogallolkur eine akute Nephritis. Im Verlaufe derselben trat eine Urämie ein, die zu urämischen Anfällen führte. Nachdem der Kranke an einem Tage 17 Anfälle schwerster Art durchgemacht hatte, wurde er somnolent in das damalige Barackenkrankenhaus gebracht, wo ich ihn abends 6 Uhr sah. Da mir eine andere Therapie im Augenblick aussichtslos erschien, machte ich dem Kranken einen heroischen Aderlaß von 500 g. Abends 7 Uhr bekam der Kranke noch einen schwachen Anfall, dann kehrte das Bewußtsein wieder und der Kranke genas ohne Zwischenfall. Der Erfolg ist mir stets im Gedächtnis geblieben und war mir Anlaß, den Aderlaß als lebensrettenden Eingriff zu verwerten in Fällen von Meningitis serosa luetica. Diese Fälle sind ja nicht so häufig, kamen aber auch vor der Salvarsanära doch zeitweilig vor. So habe ich einen Fall meines Erachtens gerettet, der ebenfalls schwer benommen ins Krankenhaus kam, 3 Monate nach einer syphilitischen Infektion mit starken Drucksymptomen. Damals (es war vor 15 Jahren) sprach man von Lumbalpunktion noch nicht so viel. Auch hier wirkte ein ausgiebiger Aderlaß prompt. Er beseitigte die bedrohlichen Erscheinungen, wirkte noch



einige Zeit (10 Tage) wiederholt außerordentlich günstig auf die anhaltenden Kopfschmerzen und erwies sich für den Patienten somit von wesentlichem Vorteil. Seitdem wir das Salvarsan haben, müssen wir diesen Erscheinungen der Drucksteigerung nach Salvarsan erhöhte Aufmerksamkeit widmen. Wie ich schon früher (Archiv 1916) betont habe, wirkt das Salvarsan bei bestehenden meningitischen Veränderungen im Sinne einer Hyperämie. Ich riet daher schon damals, bei solchen Anzeichen mit der Verwendung des Salvarsans vorsichtig zu sein. Wenn ich damals auf die Lumbalpunktion als „druckentlastend" hinwies, so möchte ich nach den Erfahrungen der letzten Jahre dem Aderlaß den Vorzug geben vor der Lumbalpunktion. Gewiß wirkt die Lumbalpunktion im Augenblick vielleicht prompter, aber auch das gilt nur mit Einschränkung. Der prompten Augenblickswirkung folgt leider vielfach sehr bald die Erscheinung des „Meningismus" (Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Erbrechen usw.). Dann ist man nach einmaliger Lumbalpunktion mit seinem Latein zu Ende, da es sich aus naheliegenden Gründen verbietet, die Lumbalpunktion öfters zu wiederholen. Das ist beim Aderlaß ganz anders. Zunächst folgt dem ausgiebigen Aderlaß (mindestens 300 g) eine prompte Wirkung. Der Kopf wird freier, das dumpfe bohrende Gefühl der dauernden Spannung macht einem Gefühl der Befreiung Platz, der Patient kommt aus dem Stadium der teilweisen Benommenheit heraus, ohne die Nachwirkungen des Meningismus. Nimmt nun nach einigen Tagen der Kopfschmerz wieder zu, so kann man den Aderlaß ruhig in mäßigem Umfange mehrmals wiederholen. Ich habe in solchen Fällen nach einmaliger ausgiebiger Blutentleerung nach 5 Tagen den Aderlaß wiederholt in der Höhe von 150 g, dann langsam weniger entnehmend die Behandlung mit Aderlässen über 4—6 Wochen fortgesetzt. Selbstverständlich darf man Salvarsan in solchen Fällen nicht anwenden. Dagegen lasse ich nach Beseitigung der Drucksteigerung schmieren. Der Aderlaß wirkt in diesen Fällen ja zunächst lediglich im Sinne der Entlastung.

Ähnlich soll er wirken und wirkt er auch bei der 2. Indikation, die ich für ihn aufstelle, der Überladung des Kreislaufes mit Salvarsan. Auch auf diese Indikation habe ich gelegentlich schon hingewiesen. Bei jedem Falle von drohender oder beginnender Salvarsanintoxikation ist ein ausgiebiger Aderlaß indiziert. Auch hier kommt es auf die Menge an, die zu entfernen ist. Ich rate in solchen Fällen mindestens 250 g Blut abzulassen. Ob man Kochsalzlösung hinterher injizieren will, hängt davon ab, ob Anzeichen von Dermatitis vorhanden sind oder nicht.

Auf die Menge der Blutentziehung kommt es dann weiter an bei der Anwendung des Aderlasses bei Urticaria und ähnlichen Autointoxikationen. Hier kann nur eine ausgiebige, eventuell nach 2 Tagen schon wiederholte Blutentziehung Nutzen stiften. Ob



man hier Kochsalzlösung nachspült, hängt auch vom Einzelfall, auch oft von der Auffassung des Therapeuten ab. Ich habe bei ausgedehnter Anwendung der Blutentziehung bei diesen Intoxikationsdermatosen Erfolge gesehen mit nachfolgender Infusion von Kochsalz bzw. Ringerscher Lösung und ohne solche, mit Reinjektion von Blut bzw. Serum und ohne. Geklärt ist die Frage jedenfalls noch nicht, ob es die Blutentziehung als solche ist, die den Erfolg bedingt, oder andere mit ihr einhergehende Maßnahmen. Ich will hier gleich zufügen, daß ich auch bei Pemphigus und Dermatitis herpetiformis von ausgiebiger Blutentziehung Nutzen sah. Ausgiebig gegenüber dem lebensrettenden Aderlaß allerdings nur insofern, als die Gesamtmenge des entnommenen Blutes eine erhebliche sein muß, der einzelne Eingriff aber mäßige Mengen (100—150 g) nicht überschreiten darf.

Anders ist es bei den Krankheitszuständen, bei denen es uns nicht so sehr auf eine rasche Änderung der Blutzusammensetzung bzw. eine Verminderung der Blutmenge ankommt, als auf eine Rückwirkung auf die Blutbildung. Ich bin zu der Anwendung kleiner, aber häufiger Aderlässe gekommen durch eine Jahrzehnte lang zurückliegende, wenn ich nicht irre von Rosin stammende Empfehlung bei Bleichsüchtigen. Schon seit Jahren habe ich bei den rezidivierenden Ekzemen mancher Anämischen — und hier komme ich auf die Empfehlung von Bonne zurück —, besonders bei bestimmten Formen des seborrhoischen Ekzems Unna — von kleinen, häufig wiederholten Aderlässen Gutes gesehen. Ich glaube, daß Bonne für gewisse Fälle recht hat, wenn er für gewisse Formen des Eccema seborrhoic. Beziehung aufstellt zur Skrofulose. Wenn es auch wohl zu weit geht, das Eczema seborrhoicum als eine der „Hauptursachen der sog. Skrofulose“ anzunehmen, so ist doch nach allgemeiner Erfahrung wohl sicher, daß das Ekzema seborrhoicum zu seiner Entwicklung eines besonderen Nährbodens bedarf, um mich mal ganz vorsichtig auszudrücken. Hier spielen nun anämische Zustände eine zweifellose Rolle. Es würde mich zu weit führen, das einzeln zu begründen. Tatsache scheint mir aber, daß die Betrachtung dieses Zusammenhanges sich therapeutisch verwerten läßt, insofern Aufbesserung der Blutzusammensetzung eine Besserung und Heilung des Ekzems veranlassen können. Hier spielen die Aderlässe eine nicht unwesentliche Rolle. Der Zusammenhang wird uns ohne weiteres klar, wenn wir uns erinnern an die Arbeiten aus neuerer Zeit, die sich mit der Frage beschäftigen, inwieweit durch Blutentziehung eine Anregung auf Blutbildung nicht nur, sondern auch auf die Bildung von Abwehrstoffen ausgeübt werden kann. Daß nach dem Aderlaß eine Hyperleukocytose eintritt, ist bekannt. Auf die Bedeutung der Hyperleukocytose habe ich mehrfach hingewiesen. Zunächst schon im Jahre



1907 (Medizinische Klinik), als ich über die Beeinflussung syphilitischer Erscheinungen durch Nuclein-Hyperleukocytose berichtete. Später habe ich nochmal an der Hand von Kurven die Frage in der Dermatol. Zeitschr. 1910 erörtert. Es ist keine Frage, daß die Hyperleukocytose eine erhebliche Rolle spielt bei der Beseitigung infektiöser Zustände nicht nur, sondern bei der Bekämpfung einer Anzahl von Zuständen in der Dermatologie überhaupt. So spielt nach Untersuchungen in meiner Klinik bei der Eiweißinjektion (Milchtherapie, Aolaninjektion) ebenso wie bei den Terpentininjektionen nach Klingmüller die erzeugte Hyperleukocytose eine wesentliche, wenn nicht die ausschlaggebende Rolle, ein Thema, auf das ich wegen Raummangels hier nicht näher eingehen kann. Es ist also durchaus erklärlich, daß wir bei den Anämischen, die zu seborrhoischen Ekzemen neigen, ebenso bei Skrofulösen durch kleine aber öfters wiederholte Aderlässe eine Steigerung der Leukocytenzahl und damit zunächst eine quantitative Vermehrung wichtiger, für den Gesamtstoffwechsel der Zelle unentbehrlicher Stoffe anregen. Aber es erscheint mir auch nicht unwahrscheinlich, daß wir auf die Qualität der von den Leukocyten gelieferten Stoffe einwirken können, wenn wir sie durch den Aderlaß zu stärkerer Tätigkeit anreizen. Zweifellos ist ja durch die Arbeiten von Hahn und Neu und von Hahn und Langers festgestellt, daß z. B. die bactericide Wirkung der Serums normaler Kaninchen auf Typhusbacillen und Staphylokokken nach täglich wiederholten kleinen Aderlässen beträchtlich steigt. Ebenso führen wiederholte Aderlässe beim Kaninchen zu einer ungeheuren Steigerung der Immunagglutinine. Es wurden von den Autoren Steigerungen bis zum 250 000fachen Wert des Anfangstiters beobachtet. Diese Feststellungen zusammen mit praktischen Beobachtungen haben mich daher seit langen Jahren veranlaßt, neben der lebensrettenden Wirkung großer Aderlässe und dem Einfluß von Blutentziehung zur einmaligen raschen Beeinflussung der Blutzusammensetzung, auch den wiederholten kleinen Blutentziehungen Aufmerksamkeit zuzuwenden. Ich wende sie an bei Chlorotischen, bei chronischen Pyodermien, bei schlecht granulierenden Ulcerationen und neuerdings neben der sonstigen Therapie auch bei den ausgedehnten Tuberkulosen der Haut. Manches Alte, scheinbar längst überlebte, kehrt im Lichte neuerer Erfahrung wieder in anderer Form. Ich erinnere nur an die künstliche Leukocytose, die im alten Haarseil ein Vorbild hatte, sodann an die neuerdings mit dem gelehrten Namen „esophylaktische“ Funktion bezeichnete Tätigkeit der Haut, die uns Älteren in Form der alten Schmierkur etwas durchaus Bekanntes war. So kehrt vielleicht auch der Aderlaß, der sicher nicht schlecht war, als neues Hilfsmittel in manche dermatologische Klinik zurück, denn auch für die Dermatologie glaube ich an den Satz: „Daß Blut ein besonderer Saft ist.“



(Aus der Dermatologischen Klinik in Basel [Vorsteher: Prof. Lewandowsky].)

Beitrag zur Kenntnis des Granuloma annulare.

Von

Eduard Stettler,

Assistent der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

Das Krankheitsbild des „Granuloma annulare", wie es heute bezeichnet wird, ist wohl zuerst von Colcott Fox im Jahre 1895 unter dem Namen „Ringed eruption of the fingers" beschrieben worden. In den nächsten Jahren folgt eine ganze Reihe von Mitteilungen über dasselbe Leiden, die aber unter den verschiedensten Namen publiziert worden sind. Wir können darauf verzichten, hier die Synonymik und Kasuistik der Affektion ausführlich wiederzugeben, um so mehr als sie in den Arbeiten von Graham Little, Arndt und Liebreich vollständig enthalten ist.

Die Krankheit gehört zu den selteneren; Graham Little, dem wir die erste Monographie darüber verdanken, und der auch dem von Radcliffe Crocker eingeführten Namen Granuloma annulare allgemeine Geltung verschafft hat, konnte 1908 aus der vorliegenden Literatur und aus eigenen Beobachtungen 49 Fälle zusammenstellen. Seitdem sind bis heute wohl ebenso viele neue Fälle beschrieben worden. Diese Zahlen geben aber für die Häufigkeit der Erkrankung keinen richtigen Aufschluß, denn da dieselbe gutartig und oft unscheinbar ist und keine subjektiven Symptome verursacht, gelangt sie sicher oft nicht zur ärztlichen Kenntnis, und ein anderer Teil wird wegen der geringen Bekanntschaft der Ärzte mit der Affektion unter anderer Diagnose geführt.

Die Tatsache, daß wir bei dem relativ geringen Material unserer Klinik in den letzten 2 Jahren 3 Fälle dieses Leidens untersuchen konnten, zeigt jedenfalls, daß das Granuloma annulare nicht zu den ganz ungewöhnlichen Hautaffektionen gehört.

Das klinische Krankheitsbild des Granuloma annulare ist durch die bereits zitierten Arbeiten so gut umschrieben, daß hier kaum noch etwas hinzuzufügen ist. Ebenso ist auch das histologische Bild im ganzen charakteristisch und etwaige Widersprüche betreffen hier nur Einzelheiten; dagegen ist die Ätiologie des Leidens sehr umstritten.

Die ersten Beobachter und wohl heute noch die Mehrzahl der Autoren nehmen an, daß es sich um ein infektiöses Granulom aus unbekannter Ursache handelt. Aber schon Graham Little äußert den Verdacht, daß bei der Entstehung der Krankheit die Tuberkulose eine Rolle spielen könnte. Das Beweismaterial, das dieser Anschauung zugrunde liegt, ist allerdings sehr spärlich. Unter den 49 Fällen fand er bei 4 eine Tuberkulose in der Familie, und nur bei einem Falle eine Spitzenaffektion und positive Cutanreaktion.

Arndt hält denn auch dieses Material für ungenügend und kommt im Hinblick auf negativen Bacillenbefund, Tierversuch, und die mehrfach negativ ausgefallene Cutanreaktion zur Ablehnung der tuberkulösen Ätiologie.

Ebenso konnte Liebreich in 5 Fällen keinerlei Zusammenhang mit Tuberkulose nachweisen. Auf Grund eines Falles, dessen Zugehörigkeit zum Granuloma annulare allerdings fraglich erscheint, wirft er die Frage auf, ob nicht eine Verwandtschaft zwischen dem Granuloma annulare und dem Lichen ruber planus besteht oder ob nicht zum mindesten bei Lichen planus eine atypische, dem Granuloma annulare histologisch und klinisch ähnliche Form vorkommt.

In neuster Zeit sind dann doch wieder Beobachtungen veröffentlicht worden, die mehr zugunsten der Tuberkulose zu sprechen scheinen. So hat Wichmann 2 Fälle publiziert, bei Patienten in jugendlichem Lebensalter, die bei typischem Granuloma annulare eine sichere Organtuberkulose aufwiesen.

Gougerot und Bonnin kommen auf Grund ihres histologischen Befundes, der an einer Stelle typisches tuberkuloides Gewebe zeigte, zur Annahme einer tuberkulösen Ätiologie, obwohl die Anamnese nach dieser Richtung hin negativ war, und eine Tuberkulinreaktion nicht vorgenommen werden konnte.

Dagegen bestand in dem Falle von Milian, Sauphar und Thibaud der Verdacht auf eine Lungen- und Drüsentuberkulose, und ebenso scheint ihnen der histologische Befund zugunsten eines Zusammenhanges mit der Tuberkulose zu sprechen.

Die neueste Beobachtung stammt von Hudelo, Civatte und Rabut. Bei einem 14jährigen Mädchen aus tuberkulöser Familie, aber ohne tuberkulösen Befund, verschwanden disseminierte Herde von Granuloma annulare, die sich an den Händen, Ellenbogen, Knien und Füßen fanden, nach drei intradermalen Injektionen von Tuberkulin (1 : 10 000 — 1 : 2000), was nach der Ansicht der Autoren ein schwerwiegendes Argument für Tuberkulose ist.

Bei diesem Stand der Frage ist es einstweilen notwendig, möglichst viel Material zu sammeln, das zur Entscheidung beitragen könnte. Es scheint mir daher die Mitteilung der 3 Fälle berechtigt, die ich in den letzten Jahren in der hiesigen Klinik klinisch und histologisch untersuchen konnte.

Ferner hatte ich Gelegenheit, dieselben durch Untersuchung von Präparaten von weiteren 3 Fällen zu ergänzen.

1. Fall: B. 5jähriger Knabe.

Anamnese: Eltern, Großeltern gesund, desgleichen ein jüngerer Bruder. Keine Tuberkulose in der Familie.

Mit 18 Monaten Pertussis, sonst immer gesund.

Das jetzige Leiden begann vor ca. 3 Jahren. Der erste Herd trat auf am linken Handgelenk, dann wurden nacheinander befallen rechte Hand und rechter Fuß. Zuletzt trat ein Knoten an der Tibiakante des linken Unterschenkels auf.

Seit ca. $2^1/_2$ Jahren in ärztlicher Behandlung, jedoch ohne Erfolg. Patient wird deswegen in die dermatologische Poliklinik gebracht.



Allgemeiner Status: Kräftiger Knabe in gutem Ernährungszustande. Keine Drüsen, Thorax symmetrisch.

Lunge: Überall lauter Lungenschall, vesiculäres Atemgeräusch, keine Nebengeräusche.

Herz: Aktion regelmäßig, Töne rein.

Hautstatus 17. IV. 1918: Patient zeigt eine Hautaffektion, die aus einzelnen Herden besteht und lokalisiert ist auf das linke Handgelenk, die Basis zwischen II. und III. Finger der rechten Hand, auf das linke Knie und den rechten Fuß.

Die einzelnen Herde verhalten sich folgendermaßen:

1. Herd am linken Handgelenk: Er bildet einen nicht vollständig geschlossenen Ring von ca. 3,5 cm Durchmesser. Das Zentrum besteht aus vollständig normaler Haut, der Rand wird gebildet aus einzelnen hellroten, meist deutlich abgesetzten, zum Teil miteinander zusammenhängenden Knötchen, von 3—4 mm Durchmesser, die das Hautniveau flach kuppelförmig überragen und bei der Palpation eine derbe Konsistenz zeigen.

Die Haut über denselben erscheint etwas verdünnt, ist sonst aber von normaler Zeichnung. Auf Glasdruck und beim Spannen der Haut erscheinen die Knötchen weiß und scharf abgesetzt.

2. Der zweite Herd, an der Basis zwischen II. und III. Finger der rechten Hand gelegen, mißt ca. 2 cm im Durchmesser, und ist ganz analog dem I. Herde zusammengesetzt, nur sind die Knötchen weniger deutlich isoliert zu sehen und bilden eine fast zusammenhängende Leiste, die von der ulnaren Kante der Grundphalanx des II. Fingers dorsalwärts um den Zwischenfingerraum herum bis zur Radialkante des III. Fingers sich erstreckt.

3. Der Herd am linken Knie zeigt eine etwas unregelmäßige Form, längsoval, etwa 4: 5 cm im Durchmesser haltend. Auch hier ist ein Zentrum mit vollkommen normaler Haut von einem peripheren, allerdings nur auf der medialen Hälfte deutlich ausgesprochenen Saum zu unterscheiden. Auf der lateralen Seite fehlt der Wall, so daß der ovaläre Herd nach dieser Seite zu offen ist und das Zentrum unmittelbar in die normale Haut der Umgebung übergeht. Die wallartigen Randpartien bestehen aus einem zusammenhängenden, strangförmigen Infiltrat, in welchem einzelne Knötchen nicht zu isolieren sind, und über welchem die Haut leicht gerötet, jedoch sonst normal erscheint. Im Zentrum findet sich noch eine Gruppe von dicht beisammenstehenden Knötchen, welche 3—7 mm im Durchmesser halten.

4. Der Herd am rechten Fuß zeigt einen Durchmesser von ca. 3 cm mit demselben normalen Zentrum und demselben Rand wie bei den oben beschriebenen Herden. Er zieht sich von der Grundphalanx der großen Zehe über den Fußrücken nach der Mitte des III. Metatarsale. Die Rotfärbung ist dabei nicht sehr deutlich ausgesprochen, während die weiße Farbe bei Spannen der Haut und bei Glasdruck auch hier deutlich hervortritt.

22. IV. 1918. Probeexcision am linken Handgelenk von einer Gruppe von 3 dicht beisammenstehenden Knötchen.

Beginn mit Röntgenbestrahlung, rechte Hand 10 x $^1/_2$ Al.

4. VI. 1918. Die Affektion ist im ganzen peripher fortgeschritten. Die beiden Knötchen im Zentrum des Herdes am linken Knie sind deutlich größer geworden.

Sol. Fowleri 10,0
Aq. menth. pip. . . 20,0

beginnend mit 3 mal 3 Tropfen täglich, allmählich steigend auf 3 mal 15 Tropfen.

16. VIII. 1918. Absetzen der Arsenmedikation wegen Grippe.



13. IX. 1918. Der Herd unterhalb des linken Knies hat sich weiter ausgebreitet in Form einer serpiginösen Linie bis fast zum vordern Drittel des Unterschenkels. Der wallartige Rand ist ziemlich flach, nach außen zu unscharf, von leicht bläulicher Farbe.

Unterhalb des großen Herdes sind vier neue annähernd kreisförmige Herde entstanden, deren Wall stärker prominiert und deutlicher infiltriert ist als derjenige des großen Herdes.

Etwa 4 cm unterhalb des großen Herdes findet sich auf der vordern Tibiakante unter leicht gereizter Haut ein kleines, einigermaßen scharf begrenztes Infiltrat von derber Konsistenz mit der Haut gegen die Unterlage verschieblich.

Der Krankheitsherd am rechten Fußrücken hat sich ausgebreitet unter Abflachen des Randes. Ein neues, weißliches Knötchen von etwa Linsengröße ist über dem Fußgelenk aufgetreten.

Im obern Drittel der rechten Tibia werden leicht prominierende, stark gerötete, unscharf begrenzte Infiltrate auf Trauma zurückgeführt (Fall).

Der Krankheitsherd am linken Handgelenk hat sich auch etwas vergrößert. Sein Rand ist zwar etwas flacher geworden, im übrigen weist er noch die frühere Beschaffenheit auf.

Der Herd über dem rechten Handrücken hat ungefähr die alte Größe und die alte Beschaffenheit: Er besteht aus annähernd kreisförmigen und serpiginösen Figuren mit stark erhabenem, weißlichem Wall, der teils glatt ist, teils sich deutlich aus einzelnen Knötchen zusammensetzt.

Nirgends Atrophie.

Röntgen: 8 Stellen 10 x $^1/_2$ Al.

23. X. 1918. Sol. Fowleri 10,0
Aq. menth. pip. . . 20,0

mit 3 mal 3 Tropfen täglich beginnend, allmählich steigend auf 3 mal 15 Tropfen.

24. X. 1918. Vornahme der Pirquetreaktion am rechten Vorderarm, 1 Stelle mit Kochschem Alttuberkulin, 1 Stelle mit Partigen MTbR 1 : 100.

26. X. 1918. Pirquet mit Alttuberkulin positiv: Linsengroße Quaddel mit schmalem gerötetem Hof; Pirquet mit Partigen MTbR negativ.

Der Herd am linken Handgelenk ist abgeheilt, die Herde auf dem Dorsum und an der Basis des II. und III. Fingers der rechten Hand sind wenig verändert, ebenso die übrigen Herde.

15. XII. 1918. Sämtliche Herde sind abgeheilt.

23. VII. 1919. Auf dem rechten Dorsum pedis finden sich 2 neue Herde, der erste, über dem I. bis III. Metatarsale gelegen, bildet einen nach vorne offenen Bogen, der zweite befindet sich unterhalb des Fußgelenkes. Bei beiden Herden besteht ebenfalls eine zentrale Partie, in deren Bereich die Haut vollständig normal ist.

Die Peripherie ist zusammengesetzt aus einzelnen, weißlichen Knötchen, die zum Teil zusammenhängend sind. Die Haut über denselben ist etwas verdünnt, sonst aber von normaler Konsistenz und Zeichnung.

Über der rechten Tibiakante, ca. 8 cm unterhalb des Kniegelenks, besteht ein Herd von der gleichen Zusammensetzung wie die oben erwähnten.

28. VII. 1919. Excision des Herdes über dem rechten Fußrücken. Ein Teil wird zur histologischen Untersuchung, ein Teil zum Tierversuch verwendet.

Röntgenbehandlung des Herdes über der rechten Tibiakante 10 x $^1/_2$ Al.

9. VIII. 1919. Die bestrahlten Herde sind deutlich kleiner geworden.

2. IX. 1919. Eine erkrankte Stelle unter der rechten Patella wird mit 50 proz. Tuberkulin-Lanolinsalbe nach Moro eingerieben, ebenso eine normale Kontrollstelle unterhalb der linken Patella.



3. IX. 1919. An beiden Stellen keine Reaktion.

Fortsetzung der Röntgenbehandlung 10 x $^1/_2$ Al.

25. II. 1920. Nach der Aussage des Vaters des Patienten sind sämtliche Herde abgeheilt.

Histologie: Die excidierten Hautstückchen werden in absolutem Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet und in Serien geschnitten; gefärbt wurde mit Hämalaun-Eosin, nach van Gieson, Unna-Pappenheim, mit saurem Orcein nach Unna-Tänzer, nach Ziehl, und nach Gram-Much.

Ich gebe das Resultat beider Probeexcisionen hier zusammen wieder, da sich Unterschiede zwischen beiden Stücken nicht herausgestellt haben.

Das Epithel ist normal, ebenso sind Papillarkörper und Stratum subpapillare frei von Veränderungen. Die eigentliche Läsion beginnt unmittelbar unter dem Stratum subpapillare und erstreckt sich durch die ganze Cutis bis zur Subcutisgrenze, einen umschriebenen, aber nicht sehr scharf begrenzten Bezirk einnehmend. Sie besteht im wesentlichen aus Infiltraten, die gebildet werden von Zellen mit blassem, ovalem Kern, der ein oder zwei Kernkörperchen, nach Unna-Pappenheim rotgefärbt, aufweist. Das Protoplasma ist schmal, von unregelmäßiger Begrenzung. Wo diese Zellen dichter zusammenliegen, ist oft eine Grenze zwischen ihnen nicht sichtbar, und die Zellkerne liegen dann bei van Gieson-Färbung auf einem homogenen, gelblich gefärbten Grunde, oder aber die einzelnen Zellen stehen durch Protoplasmafortsätze miteinander in Verbindung.

Hier und da kommen Zellen mit zwei bis drei Kernen vor.

Die meisten Infiltrate sind ausschließlich aus solchen Zellen zusammengesetzt. In den Randpartien finden sich dagegen auch mäßig reichlich Lymphocyten und reichlich Mastzellen, nirgends Plasmazellen. Die Infiltrate stellen im ganzen kleine Zellanhäufungen dar, die überall zwischen die Kollagenbündel der Cutis eingelagert sind. Diese letzteren sind zum Teil etwas gequollen und haben an einzelnen Stellen ihre normale Färbbarkeit verloren, so daß sie nach van Gieson gelb, wie nekrotisch erscheinen.

An einzelnen Stellen, besonders an der untern Grenze der Subcutis gelegen, finden sich jedoch etwas größere, knötchenförmige Infiltrate, die manchmal auch eine etwas schärfere Abgrenzung zeigen. In diesen Infiltraten finden wir die oben beschriebenen Zellen, vielfach deutlich radiär gestellt, eine zentrale, kleine, nekrotische Zone umgebend. In dieser zentralen Nekrose finden sich einzelne Zelltrümmer und Detritus von Leukocyten. Bei van Gieson- resp. Orceinfärbung zeigt sich aber, daß auch noch Reste von kollagenen und elastischen Fasern in dieser Zone und ebenfalls zwischen den Infiltratzellen vorhanden sind. Nirgends finden sich Riesenzellen oder typische tuberkuloide Struktur.

An andern Stellen finden sich kleine streifenförmige Nekrosen, ohne nachweisbaren Zusammenhang mit Gefäßen.

Auch bei den kleineren und größern Infiltraten ist eine perivasculäre Anordnung meist nicht nachweisbar. Nur an einer Stelle in der mittleren Cutis, sieht man ein Gefäß mit dünner Elastica, das ganz mit Granulationszellen angefüllt ist, und in eine strangförmige Nekrose mit schmaler elastischer Wand übergeht. Sonst finden sich im Herde selbst keine deutlichen Gefäßveränderungen; hingegen sind in der Umgebung die Gefäße zum Teil mit schmalen Infiltratscheiden umgeben, die aus Lymphocyten und vermehrten Adventitiazellen bestehen.

Weder in den nach Ziehl noch in den nach Gram-Much gefärbten Schnitten konnten Tuberkelbacillen oder andere Bakterien nachgewiesen werden.

Tierversuch: Mit dem am 28. VII. 1919 excidierten Hautstückchen wurden zwei Meerschweinchen tief subfascial geimpft. Bei einem dieser Tiere sind bis heute keine Veränderungen aufgetreten, das andere wurde am 20. II. 1920 getötet,



und die Drüsen weiter auf zwei Meerschweinchen geimpft; bei dem getöteten Tiere fand sich kein pathologischer Befund an den inneren Organen.

2. Fall: A., 23jähriger Student.

Anamnese: Vater gestorben an Krebs, Mutter an Herzleiden. 3 Geschwister gesund. Keine früheren Krankheiten.

Das Hautleiden ist allmählich im Laufe des letzten Jahres entstanden. Im September 1918 begab sich Patient in die Behandlung von Herrn Dr. Merz, der die Liebenswürdigkeit hatte, uns den Fall zur Untersuchung und zur Publikation zu überlassen, wofür ich ihm auch hier den besten Dank aussprechen möchte.

Allgemeiner Status: Junger, kräftiger Mann in gutem Ernährungzustande. Die inneren Organe zeigen keine Besonderheiten.

Hautstatus: 15. X. 1918: Es besteht eine Hautaffektion an beiden Händen.

Auf dem rechten Handrücken finden sich fünf umschriebene Krankheitsherde, und zwar über der zweiten Phalanx des Daumens, an der Basis der zweiten Phalanx des Zeigefingers, ein weiterer, größerer Herd an der Basis des zweiten Metacarpale, und proximal davon ein etwas kleinerer Herd. Der fünfte Herd befindet sich über dem zweiten Interphalangealgelenk des vierten Fingers.

An der Ulnarseite der linken Hand, an der Basis des Daumens, und auf dem Daumenrücken, finden sich zwei Narben, herrührend von einer daselbst vorgenommenen Probeexcision.

Es handelt sich um umschriebene Krankheitsherde, die aus kleinen Papeln von Hanfkorngröße zusammengesetzt sind. Sie sind derb anzufühlen, die Oberfläche ist glatt, und die Hautfalten über den Herden sind verstrichen. Die Herde erscheinen leicht gerötet und sind wesentlich durchscheinend. Besonders bei leichter Spannung der Haut tritt die weiße Färbung der Haut deutlich hervor, während das Rot verschwindet.

Die Efflorescenzen stehen gruppenweise nahe beieinander, dabei werden Figuren mit unregelmäßigen, aus Kreisbogen zusammengesetzten Grenzen gebildet.

An einzelnen Herden, besonders über dem vierten Finger rechts, ist eine Zusammensetzung des Herdes aus einzelnen Papeln nicht mehr deutlich zu erkennen, sondern der Herd besteht aus einer etwas eingesunkenen, geröteten Partie im Zentrum, einem stark erhabenen Wall von weißlicher Farbe und von polycyclischer Gestalt, teilweise mit ganz geringer Hyperkeratose auf der Höhe und einem schwach geröteten Hof.

Einzelne der kleinen papulösen Efflorescenzen tragen ebenfalls auf ihrer Spitze ein kleines festanhaftendes Schüppchen, während die meisten andern auf der Oberfläche vollkommen glatt sind.

16. X. 1918. Pirquet positiv nach dem Bericht von Herrn Dr. Merz.

4. I. 1919. Patient ist seit vorigem Sommer nach Zürich übergesiedelt und war dort in der Behandlung von Herrn Prof. Bloch und zwar bis Ende Oktober 1919. Er erhielt damals Sol. Fowleri. in steigenden Dosen.

Der Herd auf dem Dorsum der rechten Hand, an der Basis des zweiten Metacarpale besteht in einem Kranz von schwach erhabenen, kaum palpierbaren, weißlichen, polygonalen Knötchen. Der Herd ist im ganzen bräunlichrot verfärbt.

Der Herd auf der Streckseite des vierten Fingers ist im Zentrum gerötet, noch deutlich gegenüber den umgebenden Hautpartien erhaben, jedoch ist die Randleiste bedeutend geringer geworden und zeigt noch einzelne festanhaftende Schuppen auf der Höhe.

Die Excisionsstellen zeigen geringe Pigmentation.

Im Innern der rechten Ohrmuschel finden sich ca. hanfkorngroße, weißliche Knötchen, jedoch ohne Ringfiguren.

Histologie: Von diesem Fall standen mir nur einige Präparate der pathologisch-anatomischen Anstalt zur Verfügung, die mir von Herrn Prof. Hedinger freundlichst überlassen wurden. Es sind Celloidinschnitte, die mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson und nach Weigert auf elastische Fasern gefärbt waren.

Das Epithel ist normal, Papillarkörper und Stratum subpapillare sind frei. Alle übrigen Schichten der Cutis werden eingenommen von zahlreichen größern und kleinern Infiltraten. Diese bestehen fast ausschließlich aus Zellen mit blassem, ovalem Kern, manchmal auch mit deren zwei oder drei, und unregelmäßigem, meist schmalem und länglichem Protoplasmakörper. Die Infiltrate sind meist strangförmig, im ganzen meist nicht besonders scharf abgesetzt, wobei die Stränge an einzelnen Stellen den Gefäßen folgen, während sie an andern, ohne deutlichen Zusammenhang mit den Gefäßen, zwischen den kollagenen Bündeln liegen.

Auf manchen Schnitten hat man den Eindruck, als ob die gesamten Infiltratstränge in allerdings unregelmäßiger Weise um ein Zentrum gruppiert wären, das kernarm ist, in dessen Bereich die Kollagenbündel etwas gequollen und zum Teil schlecht färbbar sind. Die normale Struktur der Cutis scheint hier verwischt, und es finden sich bei der van-Gieson-Färbung einzelne, kleine Herde von gelblicher Farbe, die Kerntrümmer, und, wie die Orceinfärbung ergibt, aber auch noch Reste von elastischen Fasern enthalten. Aber auch innerhalb der zelligen Infiltrate finden sich stellenweise nekrotische Stellen mit Zelldetritus.

Außer diesen eben beschriebenen Läsionen finden sich aber auf zwei Schnitten noch ganz andersartige Veränderungen. An einer Stelle sehen wir in unmittelbarer Nachbarschaft eines Haarfollikels ein kleines, scharf abgesetztes, knötchenförmiges Infiltrat, das aus Epitheloidzellen mit zwei Langhansschen Riesenzellen besteht und eine schmale Umrandung von Lymphocyten zeigt. Das Kollagen fehlt in diesem Herde vollständig, während in den oben beschriebenen Infiltraten meist noch Reste von kollagenen Fasern vorhanden sind. Es handelt sich also hier um einen Herd von typischer tuberkuloider Struktur.

Ebenso finden wir an einer andern Stelle, unmittelbar um einen Follikel angeordnet, ein scharf abgegrenztes Infiltrat mit radiär gestellten Epitheloidzellen, einer kleinen doch deutlich ausgebildeten Langhans'schen Riesenzelle und mehreren in Bildung begriffenen Riesenzellen.

3. Fall: Fr. B., 28jährige Patientin.

Anamnese: Stets gesund gewesen. Vater im Alter von 70 Jahren an Apoplexie gestorben. Mutter lebt und ist gesund. Drei Geschwister gesund. Hat selber nie an Husten und Drüsenschwellung gelitten.

Das Hautleiden zeigte sich zuerst vor acht Jahren. Patientin war damals in Privatbehandlung bei Herrn Prof. Bloch. Aus dieser Zeit ist eine sehr gute Photographie erhalten, welche das Leiden in typischer Entwicklung zeigt, und zwar befindet sich auf dem Rücken des rechten Zeigefingers, über dem ersten Interphalangealgelenk, zu unregelmäßiger, polycyclischer Figur angeordnet, eine Anzahl Knötchen und Leisten, die auf dem Bilde deutlich weiß erscheinen.

Das Leiden war damals auf Arsenbehandlung verschwunden, ist aber seit einem Jahre wieder aufgetreten.

Pat. begibt sich daher in Privatbehandlung von Herrn Prof. Lewandowsky.

Status: 16. X. 1919: Patientin in gutem Ernährungszustande. Keine Schleimhaut und Drüsenerscheinungen, innere Organe o. B. Es besteht ein Hautleiden, das auf beide Hände lokalisiert ist.

An der linken Hand findet sich an der Palmarseite über dem Ballen des kleinen Fingers ein etwa linsengroßer Herd, der, in der Mitte eingesunken, deutliche Kreisform zeigt, wobei der Rand von einer zusammenhängenden, derben, weißlichen Randleiste gebildet wird.



Ein kleinerer, aus einem hanfkorngroßen Knötchen bestehender Herd besteht sich am Rücken des vierten linken Fingers. An der ulnaren Seitenfläche des Daumens der rechten Hand findet sich ein halbkreisförmiger Herd, der zusammengesetzt ist aus drei nebeneinanderstehenden, linsengroßen Papeln, von denen zwei durch eine leicht blutende Rhagade getrennt werden.

Auf der radialen Seitenfläche des rechten Zeigefingers sieht man zwei weitere Herde, den einen an der Grundphalanx, aus zwei etwa linsengroßen Efflorescenzen bestehend, nur eine Bogenlinie andeutend.

Der zweite liegt über der mittleren Phalanx, etwa 1 cm im Durchmesser haltend, ist deutlich kreisförmig.

Vornahme der Pirquetreaktion mit Alttuberkulin am rechten Vorderarm.

17. X. 1919. Pirquet negativ.

23. X. 1919. Pirquet im Herd, an der Mittelphalanx des rechten Zeigefingers. Einreibung von Tuberkulin-Lanolin nach Moro am Herd des linken Kleinfingerballens und an der Grundphalanx des rechten Zeigefingers.

24. X. 1919. Alle Reaktionen negativ.

Therapie: Röntgenbehandlung.

17. X. 1919. Rechte Hand 10 x $^1/_2$ Al.

24. X. 1919. Linke Hand 10 x $^1/_2$ Al.

14. XI. 1919. Rechte Hand 10 x $^1/_2$ Al.

21. XI. 1919. Linke Hand 10 x $^1/_2$ Al.

12. XII. 1919. Nach zweimaliger Bestrahlung sind alle Stellen flacher geworden.

10. I. 1920. Rechte Hand 10 x $^1/_2$ Al. Die Affektion ist fast ganz geschwunden.

Histologie: Das Material zur histologischen Untersuchung lag vor in einem Knötchen, das Prof. Bloch im Jahre 1911 excidiert hatte, und das in Alkohol konserviert war. Es wurden Serienschnitte angelegt und mit Hämatoxylin-Eosin nach van Gieson, mit Orcein und nach Unna-Pappenheim gefärbt.

Das Epithel ist über dem Herde abgeflacht, der Art, daß die Retezapfen vollkommen fehlen. Es folgt dann ein schmaler Streifen normalen Cutisgewebes, und unmittelbar darunter beginnen dann die Infiltrate, die sich bis zur Subcutis erstrecken.

Diese Infiltrate bestehen aus Zellen mit blassem, ovalem Kern, zum Teil deren zwei bis drei, und schmalem Protoplasmaleib. Sie sind besonders in den obersten Schichten der Cutis ziemlich diffus zwischen die Bindegewebsbündel eingestreut, die hier und da kleine Nekrosen zeigen.

Im ganzen hat man aber von den meisten Schnitten den Eindruck, daß sie eine gewisse Gruppierung um eine schmale zentrale Zone zeigen, wobei die Kerne häufig radiär zum Zentrum gestellt sind. In der zentralen Zone ist das Kollagen etwas aufgelockert, die normale Struktur undeutlich, Kerne und elastische Fasern sind hier spärlich. Die kollagenen Fasern sind zum Teil normal gefärbt, zum Teil gelblich bis zu typischen Nekroseherden. Zwischen den Infiltratzellen finden sich meist, doch nicht an allen Stellen, Reste von Kollagen und elastischen Fasern.

An einer Stelle am Rand sieht man beginnende Riesenzellbildung, jedoch keine Langhanssche Riesenzelle. An einer andern Stelle am Rande findet sich ein kleiner, gut abgesetzter Herd mit einer kleinen Arterie im Zentrum; diese ist umgeben von Lymphocyten, dann folgen nach außen Epithelioidzellen mit radiär gestellten Kernen, keine Riesenzellen.

Eine Anhäufung von Lymphocyten um eine kleine Arterie findet sich außerdem noch in der Umgebung des großen Herdes. Überhaupt finden sich Infiltrate nicht selten in der Nähe und konzentrisch um Gefäße angeordnet, besonders um kleinere Arterien, jedoch ist an vielen Stellen ein Zusammenhang nicht nachzuweisen. Nirgends finden sich Plasmazellen.



Wie in der Einleitung erwähnt, habe ich dann noch Präparate von drei weiteren Fällen aus der histologischen Sammlung von Herrn Prof. Lewandowsky untersuchen können.

4. Fall: Der Fall, der nicht publiziert wurde, betrifft einen 21 jährigen Privatpatienten von Prof. Arning in Hamburg mit typisch ausgebildetem Granuloma annulare der Hände. In Anamnese und klinischen Befund kein Anhaltspunkt für Tuberkulose. Eine ältere Cousine des Pat. mit tuberkulöser Anamnese hatte Prof. Arning 20 Jahre vorher wegen der gleichen Affektion behandelt.

Die Präparate waren nach van Gieson, Unna-Pappenheim, mit Hämatoxylin-Eosin und mit Orcein gefärbt.

Das Epithel ist normal, die Läsion beginnt unmittelbar unter dem Stratum subpapillare und erstreckt sich bis zur Subcutisgrenze, und zwar finden sich die stärksten Infiltrate in den obersten und untersten Schichten, während in der Mitte nur kleine Infiltrate zwischen den Bindegewebsbündeln liegen.

Die Infiltrate bestehen fast ausschließlich aus Zellen mit blassem Kern und schmalem Protoplasmakörper, die in den untersten und obersten Schichten in kleinen knötchenförmigen Herden zusammenstehen, die aber noch Reste von Kollagen und elastischen Fasern enthalten. Die Infiltrate sind an einzelnen Stellen an Gefäße angelehnt, an einer Stelle sogar deutlich konzentrisch um eine kleine Arterie, meist aber ohne nachweisbaren Zusammenhang mit Gefäßen. Besonders ist dies der Fall bei den kleinern, zwischen den Bindegewebsbündeln liegenden Infiltraten. Die kollagenen Bündel zeigen hie und da kleine Nekrosen, nirgends finden sich tuberkuloide Strukturen, nur an einer Stelle eine Riesenzelle, aber nicht vom Langhans'schen Typus.

5. Fall: Der fünfte Fall betrifft ebenfalls einen Patienten von Prof. Arning, den dieser in der Sitzung vom 6. IV. 1919 der dermatologischen Gesellschaft in Hamburg vorgestellt hat. Das Sitzungsprotokoll enthält folgendes darüber:

„Arning demonstriert einen Fall von Granuloma annulare, bestehend seit einem Jahre bei anscheinend ganz gesundem etwa 50 jährigem Herrn. Zweimarkstückgroßer Herd über dem Metacarpo-phalangealgelenk indicis sinistri. WaR. — Ponndorf'sche Impfung stark positiv. Sonst keine Zeichen von Tuberkulose. Excision und Tierversuch in Aussicht gestellt.“

Von diesem Fall standen mir zwei Objektträger zur Verfügung mit mehreren Schnitten, der eine nach van Gieson, der andere mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Das Epithel ist normal, es besteht eine mäßige Lymphocyteninfiltration des Papillarkörpers und des Stratum subpapillare. Die eigentlichen Veränderungen beginnen unterhalb des letzteren und erstrecken sich bis zur Subcutisgrenze. Es handelt sich um Infiltrate aus Zellen mit blassem ovalem Kern und unregelmäßigem Protoplasmakörper. Diese Zellen sind an verschiedenen Stellen deutlich in radiärer Stellung, in unregelmäßiger, kreisförmiger oder längsovaler Figur um ein Zentrum herum angeordnet, das bei Eosinfärbung keine Struktur von Kollagenbündeln mehr erkennen läßt, sondern fast homogen aussieht, und nur einzelne Kerntrümmer und Leukocyten enthält.

Bei van-Gieson-Färbung sind dagegen noch einzelne rotgefärbte Bindegewebsbündel zu sehen, neben gelben nekrotischen Partien. Kleinere Infiltrate finden sich auch an andern Stellen zwischen die Bindegewebsbündel eingelagert, wobei die letzteren partielle Nekrosen zeigen.

Nirgends sind tuberkuloide Strukturen zu finden, Riesenzellen sind nicht vorhanden. In der Umgebung der Herde sieht man schmale perivasculäre Lymphocyteninfiltrate.



6. Fall: Der sechste Fall betrifft den Patienten von Dr. Brinitzer - Altona, der in der Wichmann'schen Arbeit als erster Fall von Granuloma annulare figuriert, und den Prof. Lewandowsky bereits einige Jahre vorher zu untersuchen Gelegenheit hatte.

Die klinischen Daten finden sich in der Arbeit von Wichmann. Es sei daraus nur hervorgehoben, daß Drüsenschwellungen, Verdickung der Oberlippe und Nase, sowie ein verdächtiger Lungenbefund vorhanden war, und daß die Intracutanreaktion auf normaler Haut positiv und im Herd stark positiv war.

Die Schnitte waren nach van Gieson, nach Unna-Pappenheim und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Das Epithel ist normal, es besteht geringes Ödem und Lymphocyteninfiltration des Papillarkörpers. Auch die Veränderungen der Cutis sind in diesem Falle relativ gering, in vielen Präparaten scheinen herdförmige Infiltrate vollkommen zu fehlen, und nur eine diffuse, zwischen den Kollagenbündeln gelagerte Infiltration vorhanden zu sein.

Die einzelnen Zellen haben einen blassen ovalen Kern und einen schmalen, unregelmäßigen Protoplasmakörper. Ganz vereinzelt findet man Zellanhäufungen mit partieller Nekrose. Auf einem Unna-Pappenheim-Schnitt sieht man aber doch, wie die infiltrierten Partien um ein kernarmes Zentrum herum in allerdings unregelmäßiger Weise gruppiert sind. Weder Riesen- noch Plasmazellen sind zu sehen, ebensowenig tuberkuloide Struktur. Die Gefäße der Umgebung weisen geringes Lymphocyteninfiltrat auf.

Fassen wir das Ergebnis aus unseren Beobachtungen zusammen, so ist das klinische Bild der Affektion dadurch nicht bereichert worden. Das war ja auch kaum zu erwarten, da das Krankheitsbild seit der Arbeit von Graham Little fest umschrieben dasteht. Im Hinblick auf die vielen fraglichen Fälle, die in der Literatur mitgeteilt worden sind, möchte ich hervorheben, daß es sich bei unseren Beobachtungen nur um ganz typische Fälle von Granuloma annulare gehandelt hat. Erwähnenswert ist vielleicht auch das Überwiegen der jugendlichen Personen unter den Patienten. So begann bei unserem 1. Fall die Erkrankung schon im 3. Lebensjahr. Auch sonst ist das Granuloma annulare häufig im kindlichen Lebensalter beobachtet worden. Hierher gehört auch unser 6. Fall (histologisch untersucht), bei dem nach Wichmann die Erkrankung im 6. Jahre begann. Ferner zeigen unsere Beobachtungen, wie auch frühere, daß die Krankheit sich über eine ganze Reihe von Jahren hinziehen, ja verschwinden, und nach Jahren wieder erscheinen kann (Fall 3).

Auch dem histologischen Bilde konnten wir im allgemeinen wesentlich neue Züge nicht hinzufügen. Die sorgfältige Untersuchung und histologische Beschreibung von Arndt trifft auch für unsere Fälle zu, nur spielte in unsern, wie auch in den meisten andern Fällen die Nekrose nicht eine solche Rolle wie im Falle von Arndt. Gerade die unvollständige Nekrose, bei der immer noch reichlich Kollagen und elastische Fasern erhalten bleiben, scheint mir für das Granuloma annulare gegenüber den papulonekrotischen Tuberkuliden einigermaßen charakteristisch zu sein. Vielleicht wäre auch bei der histologischen



Beschreibung die periphere Anordnung der Infiltrate um eine partiell nekrotische zentrale Partie noch besonders zu betonen, da sie ja auch der klinisch wahrnehmbaren Tendenz zum peripheren Fortschreiten der Krankheit entspricht.

Stimmte also das Ergebnis der histologischen Untersuchung im ganzen mit denen der früheren Autoren überein, so muß ich doch einen Befund, den ich im Fall 2 erheben konnte, ganz besonders hervorheben, weil er mir bis dahin als beinahe einzig dazustehen scheint. Denn in diesem Falle fanden sich an zwei Stellen typische tuberkuloide Strukturen, ja man hätte das kleine an einen Follikel gelehnte Knötchen aus



Abb. 1. Fall 2.

Epitheloid- und Riesenzellen getrost als Lichen scrophulosorum demonstrieren können. Im übrigen aber waren gerade die Läsionen dieses Falles für Granuloma annulare so charakteristisch, daß Prof. Lewandowsky, dem die Präparate gezeigt wurden, ohne daß er den Fall und die gestellte Diagnose kannte, danach die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Granuloma annulare stellte. In dem gleichen Schnitt, auf welchem sich das tuberkuloide Knötchen findet, liegen unmittelbar daneben die für Granuloma annulare typischen Infiltrate (siehe Abb. 1).

Auch die in der Einleitung erwähnten Arbeiten französischer Autoren sprechen in ihren histologischen Beschreibungen von tuberkuloidem Bau der Affektion, jedoch findet sich eigentlich nur in der Arbeit von Gougerot und Bonnin ein Befund erwähnt, der dem unseren ähnlich ist. Sie fanden an einzelnen Stellen die epitheloiden Zellen

konzentrisch angeordnet um polynucleäre Leukocyten und unter den epitheloiden Zellen einzelne Riesenzellen.

Bevor ich dazu übergehe, die Bedeutung dieses histologischen Befundes für die Ätiologie der Krankheit zu besprechen, muß ich kurz auf einige andere wichtige ätiologische Momente eingehen. Ich habe in der Einleitung ausgeführt, daß die tuberkulöse Natur dieser Erkrankung früher von den meisten Autoren bestritten wurde, dagegen in letzter Zeit wieder mehr Anerkennung findet. Auf einen ganz andern Weg will die Arbeit von Liebreich führen, der einen Zusammenhang des Granuloma annulare mit Lichen ruber planus für möglich hält. Seine Mitteilung scheint mir aber in dieser Hinsicht nicht beweisend zu sein, denn es ist sehr wahrscheinlich, daß die in seinem Fall neben typischem Lichen ruber beschriebenen, weißlichen, derben Knötchen mit Granuloma annulare nichts zu tun hatten, da sie sowohl die Ringbildung, als auch die typische Lokalisation vermissen ließen. Weißliche Herde ohne Oberflächenveränderung sind bei Lichen ruber, gerade speziell bei annulären Efflorescenzen, dann und wann beobachtet worden.

Herr Prof. Lewandowsky hatte Gelegenheit in der Privatpraxis bei einer 75jährigen Patientin mit ausgebreitetem Lichen ruber planus am Thorax und Handrücken, neben typischen Knötchen und Plaques, weißliche Ringe zu beobachten, die große Ähnlichkeit hatten mit Granuloma annulare.

Eine Probeexcision konnte leider nicht vorgenommen werden. Trotzdem scheint es mir richtig, daß auch hier klinische Ähnlichkeit nicht ätiologische Zusammengehörigkeit bedingt.

Wenn aber von der klinischen Ähnlichkeit die Rede ist, so ist neuerdings aus unserer Klinik von Hauser ein Fall von annulären Tuberkuliden beschrieben worden, der dem Granuloma annulare weit mehr gleicht als der Liebreichsche Fall, denn die einzelnen Herde zeigten unregelmäßige Ringfiguren, die aus derben weißlichen Papeln und Leisten zusammengesetzt waren. Nur die Lokalisation und die an einzelnen Stellen vorhandene Narbenbildung entsprach nicht dem gewöhnlichen Bilde des Granuloma annulare. In diesem Falle wurde der Zusammenhang mit Tuberkulose sichergestellt durch das Auftreten typischer papulonekrotischer Tuberkulide und durch lokale Tuberkulinreaktion der Krankheitsherde. Auch histologisch bestand eine gewisse Ähnlichkeit mit Granuloma annulare, nur waren die Nekrosen mehr an die Gefäße gebunden.

Wenn es also damit als bewiesen gelten kann, daß bei der Tuberkulose Hauterscheinungen vorkommen können, die dem Granuloma annulare zum Verwechseln ähnlich sind, so wird dadurch die Frage nach dem Wesen der letzteren Krankheit immer schwieriger. Tuberkelbacillen sind bis dahin in keinem Falle gefunden worden, ebensowenig ist ein positiver Tierversuch bekannt; auch in unserem 1. Falle fiel das Tierexperiment negativ aus.

Die Tuberkulinreaktion ist eigentlich erst in neuester Zeit bei dieser Krankheit geprüft worden. Wichmann fand sie in einem Falle im Krankheitsherd stärker als in der normalen Haut.

Hudelo, Civatte und Rabut berichten, wie schon erwähnt, über Abheilung von Läsionen nach 3maliger intracutaner Verabreichung von Tuberkulin.

Von unsern Fällen reagierte Fall 1 deutlich auf cutane Impfung nach von Pirquet, was insofern von Bedeutung ist, als es sich um einen 5jährigen Knaben handelt. Hier beweist die Reaktion wohl mit Sicherheit das Vorhandensein einer Tuberkulose.

Die Reaktion nach Moro auf normaler Haut sowie im Herde war allerdings negativ. Die fehlende Moro-Reaktion ist aber in diesem Falle nicht beweisend, wegen der tiefen Lokalisation der Infiltrate.

Fall 2 hatte nach Bericht von Dr. Merz eine positive Pirquet-Reaktion. Wir waren hier leider nicht in der Lage, Versuche mit lokalen Reaktionen vorzunehmen.

Gänzlich negativ verhielt sich unser Fall 3, bei dem weder auf Impfung nach von Pirquet, noch nach Salbeneinreibung nach Moro an den Krankheitsherden oder auf normaler Haut irgendeine Reaktion auftrat.

Bei den 3 nur histologisch untersuchten Fällen fehlen uns von dem einen in dieser Hinsicht alle Angaben, bei den beiden andern ist, wie erwähnt, eine bestehende Tuberkulose durch Tuberkulin sichergestellt.

Was den Wert des histologischen Bildes anbetrifft für die Beurteilung der Ätiologie, so wird man heute kaum mehr behaupten dürfen, daß tuberkuloide Strukturen für Tuberkulose beweisend seien. Aber jedenfalls wird man auch nach unseren Befunden nicht mehr sagen können, daß tuberkuloide Strukturen beim Granuloma annulare nicht vorkommen, und damit ist eine weitere Schranke, die das Granuloma annulare von den Tuberkuliden zu trennen schien, gefallen. Deswegen scheint mir der Befund im Fall 3 von prinzipieller Wichtigkeit, um so mehr, als er bei einem klinisch typischen Falle beobachtet wurde. Um dem Einwand zu begegnen, daß es sich hier um einen Übergang zur Folliklis handle, gab ich von diesem Falle neben der histologischen Abb. eine Photographie des klinischen Bildes (s. Abb. 2). Allerdings scheinen tuberkelähnliche Bildungen bei dem Granuloma annulare zu den Seltenheiten zu gehören.

Wenn wir aber an den oben zitierten Fall von Hauser denken, so gibt es auch von den gewöhnlichen histologischen Befunden bei Granuloma annulare zu denen der papulonekrotischen Tuberkulide alle Übergänge. Keinesfalls mehr darf das histologische Bild des Granuloma annulare gegen Tuberkulose verwendet werden. Sollte es durch weitere Beobachtungen sichergestellt werden, daß das Granuloma annulare als ein Exanthem der Tuberkulose zu betrachten ist, so würde es als solches den papulonekrotischen Tuberkuliden näherstehen, als den Sarkoiden, mit denen es von Rasch und Gregersen, sowie



Galewsky zu Unrecht durch den Namen vereinigt wurde. Denn hier bestehen histologisch die schärfsten Unterschiede. Für die Sarkoide ist die scharfe Abgrenzung der Herde durch eine fast kapselartige Schicht charakteristisch, während für Granuloma annulare gerade die diffuse Anordnung der Infiltrate typisch ist. Ferner kommen hier Nekrosen regelmäßig, bei Sarkoiden fast nie vor.

In der Behandlung des Leidens sind von manchen Autoren gute Erfolge mit Arsen erzielt worden. Auch diese Tatsache würde nicht

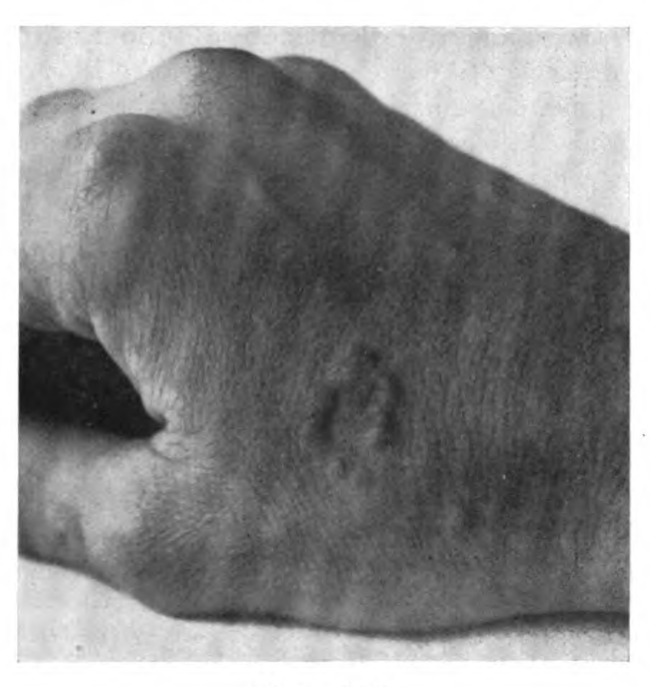


Abb. 2. Fall 2.

gegen eine tuberkuloide Ätiologie sprechen, da ja auch die Sarkoide unter Umständen auf Arsen gut reagieren.

Noch bessere Erfolge hat uns die Kombination von Arsen mit Röntgenbestrahlung oder auch die Röntgenbestrahlung allein ergeben. Wir gaben wie bei den verschiedenen Formen der Tuberkulose 10 x durch 1 mm Aluminiumfilter in 4wöchentlichen Abständen.

Abheilung der Affektion nach Probeexcision eines einzelnen Krankheitsherdes, wie sie von Arndt, Darier u. a. beobachtet wurden, haben wir nicht gesehen.

Über den Wert einer systematischen Tuberkulinbehandlung des Granuloma annulare fehlen uns die Erfahrungen.

Ich fasse das Resultat meiner Untersuchungen in folgenden Sätzen zusammen:

1. Es wurden 3 typische Fälle von Granuloma annulare klinisch und histologisch, 3 weitere nur histologisch untersucht. Neben den für Granuloma annulare charakteristischen Läsionen fanden wir in einem Fall typisch tuberkuloides Gewebe.

2. Von unseren 6 Fällen hatten 4 eine positive Pirquet-Reaktion, darunter ein Knabe von 5 Jahren. Über einen Fall fehlen die diesbezüglichen Angaben, in dem andern waren sämtliche Tuberkulinreaktionen negativ.

3. Es kommen klinische und histologische Übergänge von Granuloma annulare zu papulonekrotischen Tuberkuliden vor. Die tuberkulöse Ätiologie des Granuloma annulare ist zwar nicht bewiesen, aber durch eine Anzahl wesentlicher Momente in den Bereich der Wahrscheinlichkeit gerückt, so daß diese Spur bei weitern Untersuchungen in erster Linie zu verfolgen wäre.

Literatur.

Graham Little, Granuloma annulare. Brit. journal of dermatol. 1908. — Arndt, Zur Kenntnis des Granuloma annulare. Dieses Archiv **108**, 231. 1911. Klausner, Zur Histologie des Granuloma annulare (Radcliffe Croker). Dieses Archiv **120**, 247. 1914. — Liebreich, Zur Kenntnis des Granuloma annulare und seiner eventuellen Beziehungen zum Lichen ruber planus. Dieses Archiv **123**, 180. 1916. — Wichmann, Atypische Exantheme der Tuberkulose. Strahlentherapie **8**, 555. 1918. — Gougerot et Bonnin, Granulome annulaire ou Erythématosclérose circinée des mains à structure tuberculoide, discussion étiologique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. 1919, S. 33. — Milian, Sauphar, Thibaud, Un cas de granulome annulaire. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. 1919, S. 269. — Hudelo, Civatte, Rabut, Granulome annulaire à lésions disséminées. Traitement par la tuberculine. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. 1920, S. 12. — Hauser, Annuläre und gruppierte Tuberkulide. Dieses Archiv **127**, Ergänzungsheft.



(Aus der Universitäts-Hautklinik Freiburg i. Breisgau
[Direktor: Prof. Dr. G. A. Rost].)

Fragen des Syphilisablaufes im Lichte experimenteller Trypanosomenforschung.

Von
Privatdozent Dr. **A. Stühmer,**
Oberarzt der Klinik.

Mit 6 Textabbildungen und 4 Kurven.

Im Herbst dieses Jahres sind gerade 10 Jahre verflossen, seitdem das Salvarsan in die Behandlung der menschlichen Syphilis eingeführt wurde. Auch unter normalen Verhältnissen hätte dieser Zeitraum bei weitem noch nicht ausgereicht, um etwa ein abschließendes Urteil über die neue Syphilisbehandlung abgeben zu können. Durch den Krieg ist leider der Wert dieses Beobachtungszeitraumes, wenigstens soweit statistische Feststellungen in Betracht kommen, stark beeinträchtigt worden. Die gesteigerte Durchseuchung der Bevölkerung im Verein mit der durch die Kriegsverhältnisse bedingten Unmöglichkeit, in vielen Fällen regelmäßige Nachkuren einzuleiten, muß die erhoffte Besserung der Behandlungserfolge ungünstig beeinflussen. Es wird also weiterer jahrzehntelanger Beobachtungen bedürfen, um über den wirklichen Fortschritt in der Syphilisbehandlung Klarheit zu bekommen. Ganz besonders gilt dies für die Nachkrankheiten Tabes und Paralyse. Immerhin hat die ganze Syphilislehre aus der Salvarsanforschung unschätzbare Anregungen empfangen.

Ganze Abschnitte der Syphilispathologie mußten neu bearbeitet werden, und manches bis dahin dunkle Kapitel wurde einer Klärung näher gebracht. Damit sind aber auch eine ganze Anzahl neuer Probleme aufgetaucht oder neue Fragestellungen entstanden, welche nun ein weiteres eingehendes Studium verlangen.

Weitere Fortschritte glaubte ich besonders von einer experimentellen Durcharbeitung der verschiedenen Fragen erwarten zu können. Als ich mich deshalb vor dem Kriege einer solchen zuwandte, war ich mir darüber völlig klar, daß es vorläufig wenigstens unmöglich war, mit Syphilis direkt experimentell in größerem Maßstabe zu arbeiten. Die großzügigen Versuche, welche Neisser in Java an seinem reich-



lichen Affenmaterial durchführte, hatten neben unschätzbaren wertvollen Erkenntnissen vor allem auch die Schwierigkeiten gezeigt, welche einer experimentellen Syphilisforschung sich entgegenstellen. Wieweit diese Schwierigkeiten durch Arbeiten an Affenmaterial in unserem Klima noch gesteigert werden, war mir aus eigenen Erfahrungen in der Neisserschen Klinik bekannt.

Die experimentelle Kaninchensyphilis vermeidet ja sicher einen großen Teil dieser Schwierigkeiten, sie tauscht dafür aber die relative Unempfänglichkeit dieser Tierart ein. Und wenn es auch nach den neuesten Versuchen von Kolle gelungen ist, einen Spirochätenstamm zu züchten, dessen hochgradige Virulenz für Kaninchen spontane Coitusübertragungen von Tier zu Tier und in der Mehrzahl der Fälle auch Sekundärerscheinungen ermöglichte, so sind damit die Schwierigkeiten doch noch keinesfalls beseitigt. Es dürfte immerhin noch geraume Zeit dauern, bis ein regelmäßiges exaktes Arbeiten mit großen Reihen auch an diesem Stamme möglich sein wird. Im allgemeinen wird man mit einer relativen Unempfänglichkeit der Tiere auch weiterhin rechnen müssen. Es ist ferner zu befürchten, daß bei der Tiersyphilis, welcher Art auch immer sie sei, ebenfalls jene großen Zeiträume eine Rolle spielen werden, welche bei der menschlichen Syphilis die einzelnen Perioden trennen. Es liegt auf der Hand, daß hierdurch eine experimentelle Bearbeitung zahlreicher Fragen besonders erschwert wird.

Alles das veranlaßte mich, ein Jahr vor dem Kriege, auf die Suche nach einem Versuchsmaterial zu gehen, welches bei hinreichender Syphilisähnlichkeit ein schnelleres und sicheres Arbeiten in kürzeren Zeiträumen gestattete. Als ein solches „Paradigma", welches allen Anforderungen in genügender Weise entspricht, habe ich in meiner Arbeit über „Lokale Krankheitserscheinungen an der Stelle der Infektion bei der Nganaerkrankung des Kaninchens (Trypanosomenschanker)", Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 24, Heft 4, 1915, die Trypanosomenerkrankung des Kaninchens beschrieben.

Mein Streben war zunächst darauf gerichtet, die Nganaerkrankung des Kaninchens in systematischer Weise zu studieren, die Immunitätsverhältnisse experimentell festzulegen und nach Möglichkeit dem Syphilis-Ablauf vergleichbare Stadien der Trypanosomenerkrankung der großen Laboratoriumstiere abzugrenzen. Diese Versuche konnten in letzter Zeit wieder aufgenommen und die vor dem Kriege gewonnenen Ergebnisse nach mancher Richtung hin erweitert und ergänzt werden.

Die Vergleichbarkeit der Trypanosomenerkrankungen mit der Syphilis hat in der Literatur schon wiederholt den Gegenstand eingehender Erörterungen gebildet. Den Anstoß zu einer Durcharbeitung dieses Gebietes gab Spielmeyer, welcher an großem Material



die pathologisch-anatomischen Bilder bei experimenteller und natürlicher Trypanomiasis mit den histologischen Befunden bei der Syphilis besonders bei Tabes und Paralyse verglich. Er kam zu dem Ergebnis, daß zwar nicht im Krankheitsbilde der einzelnen Trypanosomenerkrankung, also der Schlafkrankheit, der Ngana oder der Dourine, mit Regelmäßigkeit syphilisähnliche Vorgänge zur Beobachtung kommen, daß aber hier und da in den einzelnen Krankheitsbildern zahlreiche Vergleichspunkte auftauchen. Er schloß daraus auf eine gewisse Verwandtschaft der beiden Krankheitsgruppen.

Die von Spielmeyer hervorgehobenen, der Schlafkrankheit und der Paralyse in gewissem Sinne gemeinsamen Symptome der diffusen Infiltration von Plasmazellen und Lymphocyten und weiter die Lymphocytose der Cerebrospinalflüssigkeit, haben vorwiegend neurologisches Interesse. Ich möchte nur besonders hinweisen auf die eigentümliche Erkrankung, welche Spielmeyer bei einigen seiner Nganatiere beobachtete und die er als Trypanosomentabes bezeichnete. Es handelte sich dabei um eine primäre degenerative Systemerkrankung in den oberen Abschnitten des Rückenmarks. Für meine Untersuchungen wichtig war mir an diesen Mitteilungen vor allem die Tatsache, daß die Virulenzverhältnisse des von Spielmeyer verwendeten Nganastammes offenbar von ausschlaggebender Bedeutung für das Zustandekommen dieser Erkrankungsform war. Er konnte seine Trypanosomentabes nur mit einem relativ avirulenten Stamm erzielen, welcher überdies diese Eigenschaft im Verlaufe der weiteren Untersuchungen wieder verlor. Dies drängt zu der Annahme, daß ein ganz bestimmtes Verhältnis zwischen Virulenz und infiziertem Körper vorhanden sein muß.

Weiter unten mitgeteilte Erfahrungen Stargardts können damit in Parallele gesetzt werden. Dieser Autor teilt mit, daß er bestimmte unten näher zu besprechende Erkrankungsformen bei der Ngana des Kaninchens nur mit einem bestimmten Stamme und hier auch nur bei ganz bestimmter Infektionsstärke erzielen konnte.

Die mannigfachen Vergleichspunkte zwischen der Schlafkrankheit des Menschen und der Paralyse erfahren ferner noch durch die Befunde von Wohlbach und Binger bei schlafkranken Affen eine weitere Stütze. Sie konnten die Erreger im Nervensystem direkt nachweisen, und zwar an Stellen, wo sie sich nach den Befunden von Nogouchi und anderen auch vorzugsweise bei der Paralyse feststellen lassen.

Mehr noch als diese Spätstadien der beiden Erkrankungsgruppen nahmen mein Interesse alle jene Mitteilungen in Anspruch, welche sich mit den Allgemeinerscheinungen in der ersten Zeit der Erkrankung beschäftigen. Nur kurz sei hier zunächst die allgemeine Drüsenschwellung erwähnt, wie sie sowohl bei der Schlafkrankheit als auch



bei der Syphilis als ein Ausdruck der allgemeinen Durchseuchung des Körpers mit den Krankheitserregern beobachtet werden. Wenn auch graduell zwischen der multiplen syphilitischen Scleradenitis und den großen Drüsenpaketen bei der Schlafkrankheit außerordentliche Verschiedenheit besteht, so ist doch in der harten Konsistenz, in der Schmerzlosigkeit und in dem Fehlen jeder entzündlichen Erscheinung viel Verwandtes gegeben.

Auf das von Stargardt zum Vergleich herangezogene Fieber bei Syphilis einerseits und der Schlafkrankheit andererseits möchte ich nicht allzuviel Wert legen. Fieberschwankungen sind einmal im Verlauf der Syphilis ein nur relativ selten gesehenes Symptom, und außerdem hat die Schlafkrankheit das Fieber schlechterdings mit allen Infektionskrankheiten gemeinsam.

Viel wesentlicher scheinen mir in diesem Zusammenhange die besonders von Thiroux und Ringenbach beschriebenen Hauteruptionen im Verlauf der Schlafkrankheit. Thiroux beschreibt makulöse, papulöse, papulo-ulceröse „Trypanide", welche mit ähnlichen Bildern bei der sekundären Syphilis außerordentliche Ähnlichkeit haben. Auch eine dem Leukoderm ähnliche Affektion hat dieser Forscher beschrieben, und zwar im ersten und zweiten Jahre nach der Infektion. In einem Falle sah Ringenbach 3 Monate nach der Infektion bei einem Weißen ein circinäres, makulopapuloses Trypanid auftreten, das in der gleichen Form bei einer syphilitischen Erkrankung hätte beobachtet werden können. Der spezifischen syphilitischen Alopecia recht ähnliche Bilder von fleckweißem Haarausfall an Stellen, wo die Haut von Krankheitserregern befallen war, sind bei der Dourine oft gesehene Erscheinungen. Auch bei der Ngana des Kaninchens sah ich durch Ausfall der Haare an erkrankt gewesenen Stellen Bilder entstehen, welche der Alopecia in mancher Beziehung ähnlich waren.

Auch mikroskopisch boten solche Trypanide nach Mitteilungen von Darrè und Gèry trotz aller Abweichungen vieles der Syphilis Ähnliches dar. Man wird bei solchen Bildern zu der Ansicht gedrängt, daß die Trypanosomen ganz ähnlich wie die Spirochäten aus der Blutbahn in das Gewebe übertreten und dort an den Zellen entzündliche Reaktionen hervorrufen. Halberstädter wies sie bei Hautaffektionen der Kaninchen in den erweiterten Lymphspalten des ödematösen Gewebes außerordentlich zahlreich nach. Das ferner die Trypanosomen bei solchen Prozessen, ganz wie die Spirochäten, in manche Körperzellen eindringen können, hat Stargardt bei der trypanösen Keratitis parenchymatosa beobachtet. Diese Augenveränderungen bieten ebenso wie die Iritis und Iridocyclitis bei Schlafkranken nach den Studien von Morax, Stock und Stargardt



außerordentlich viel der Syphilis vergleichbare Momente dar. In der rauchig getrübten Cornea wurden von diesen Autoren zahlreiche Trypanosomen gefunden, welche teils frei beweglich in den Saftlücken sich vorwärtsschieben, teils in die fixen Hornhautzellen eindringen in ganz ähnlicher Weise, wie die Einwanderung von Spirochäten in manche Körperzellen z. B. von E. Hoffmann nachgewiesen wurde.

In allerneuster Zeit haben Emmerich und Hallenberger die Frage der Vergleichbarkeit von Trypanosomiasis und Syphilis an umfangreichem histologischen Material eingehend behandelt. Sie heben die beiden Krankheiten gemeinsame häufige Miterkrankung des Hodengewebes hervor. Bei experimenteller Trypanomiasis war nach ihren Feststellungen ebenso wie bei der experimentellen Kaninchensyphilis der Verlaufstypus der einer „subakuten bis chronischen Septikämie mit besonderer Bevorzugung der Haut und der Hoden“. Bei beiden Erkrankungen stellen sie stets ein Mitergriffensein des Hodengewebes fest, und zwar als „lymphocytäre und plasmacelluläre Infiltration mit sekundärer Degeneration des Hodenparenchyms und mit der Neigung zur Verkäsung“. Die auffallende und beiden Erregertypen gemeinsame Vorliebe für das Hodengewebe haben schon früher Uhlenhut und Emmerich eingehend studiert. Sie fanden bei experimenteller allgemeiner Dourine oder Schlafkrankheitinfektion beim Kaninchen den Hoden von Erregern ganz besonders reichlich durchsetzt und bezeichneten deshalb den Kaninchenhoden direkt als „Kulturapparat in vivo“ für Trypanosomen. Sie empfahlen deshalb die Hodenimpfung beim Kaninchen als diagnostisches Hilfsmittel in den Frühstadien der Schlafkrankheit des Menschen. Emmerich und Hallenberger kommen zu folgendem für unser Thema sehr wesentlichen Schluß: „Diese Hodenerkrankung bei experimenteller Trypanosomiasis und Syphilis hat wegen der Gleichmäßigkeit und Regelmäßigkeit ihres Auftretens vielmehr Wert für die Annahme der Verwandtschaft der beiden Krankheiten und ihrer Erreger, als die von Spielmeyer in den Vordergrund gestellten jedoch nur bei einem kleinen Prozentsatz seiner Versuchstiere beobachteten Veränderungen am Zentralnervensystem.“

Für mich war bei der Wahl der Trypanose als Paradigma der Syphilis neben allen diesen bisher erörterten verwandten Symptomen noch viel mehr die Tatsache maßgebend, daß vor allem der Krankheitsbeginn und die beiden ersten Krankheitsstadien im biologischen Sinne eine sehr weitgehende Ähnlichkeit zeigten.

Das wesentlichste Charakteristicum im Verlaufstypus der Syphilis sehe ich in der Bildung zunächst eines örtlichen



Infektionsherdes an der Stelle, wo die Erreger in den Körper eindringen. Es gehört weiter zu den auffallendsten Verlaufseigentümlichkeiten der syphilitischen Erkrankung, daß sich nun von diesem primären Krankheitsherd aus zu einem bestimmten Zeitpunkt die Erreger schrankenlos im Organismus namentlich auch in der Cerebrospinalflüssigkeit verbreiten. Diese wesentlichsten biologischen Merkmale zeigen nun in zuweilen sehr prägnanter Weise auch die Trypanosomenerkrankungen des Menschen und der Tiere.

Schon früher waren derartige Erscheinungen bei den Trypanosomenerkrankungen bekannt geworden. Es bleibt jedoch ein Verdienst Stargardts in einer größeren 1914 erschienenen Arbeit über „Syphilis und Trypanosomiasis" erneut mit Nachdruck auf diese Tatsachen hingewiesen zu haben. Bei der Beschälseuche der Pferde z. B. gehören lokale Affekte zum typischen Krankheitsbilde. Hier wird das Trypanosoma equiperdum durch den Deckakt direkt auf die Schleimhaut übertragen. Nach 1—4 Wochen entwickeln sich Schwellungen am Genitale, die erst nach dem Verlauf einiger Zeit zur schweren Allgemeininfektion mit Hautflecken, ödematösen Schwellungen, Haarausfall und im Spätstadium zu Lähmungserscheinungen führt.

Für die Nganaerkrankung der Tiere haben zuerst Schuberg und Boing nachgewiesen, daß eine gewisse Vermehrung der Erreger nach der Einimpfung besonders in den Lymphspalten statt hat und daß die Trypanosomen vor allem nicht zunächst auf hämatogenem Wege in den Körper eindringen, sondern, daß sie sich in den ersten Tagen wenigstens vorwiegend in den Lymphbahnen verbreiten und so über die regionären Lymphdrüsen erst ihren Weg in die Blutbahn finden. Hatte man bis dahin wohl durch Ableitung von Bildern, wie sie bei der Ngana der Mäuse und Ratten geläufig waren, die Trypanosomen als Blutparasiten angesehen, so machten diese Befunde von Schuberg und Boing es zum ersten Male wahrscheinlich, daß sie ähnlich wie die Spirochäten vorwiegend Lymphparasiten seien. Hierher gehören die oben bereits erwähnten Befunde von Halberstädter, welcher durch Schnittfärbung in jenen geschwollenen Hautpartien, wie sie als typisch überall beschrieben werden und welche ich als sekundäre Krankheitserscheinungen entsprechend der Nomenclatur bei der Syphilis bezeichnet habe, die Erreger vorwiegend in den Lymphspalten nachwies. Für die Syphilis verdanken wir diese Kenntnis vor allem den Arbeiten von E. Hoffmann und Delbanco. Wir werden dieser Frage noch weiter unten unsere besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden haben.

Über die Untersuchungen von Schuberg und Boing hinaus hat vor allem Stargardt die Erscheinungen an der Infektionsstelle bei der



experimentellen Ngana studiert und dabei Erscheinungsformen festgestellt, die er analog dem Vorgehen von Ringenbach als Trypanosomenschanker bezeichnet. Auf die Einzelheiten dieser Erkrankungsformen werde ich weiter unten im Zusammenhang mit meinen eigenen Versuchen näher einzugehen haben. Es verdient jedoch schon hier hervorgehoben zu werden, daß Stargardt seine Primäraffekte nur mit einem besonderen Stamme von Ngana erzielen konnte und auch mit diesem nur bei einer besonderen Versuchsanordnung mit schwacher Infektion. Bei starker Infektion trat stets sofort die Allgemeinerkrankung auf und ebenso führte ein anderer Trypanosomenstamm stets sofort zur Allgemeinerkrankung ohne lokale Affektion.

Bei der menschlichen Trypanosomiasis, der Schlafkrankheit, sind schankerähnliche Gebilde ebenfalls bekannt. An der Infektionsstelle wurden von französischen Autoren örtliche Schwellungen mit Rötung und starker Schmerzhaftigkeit festgestellt. Ringenbach wies darauf hin, daß es bei diesen eigenartigen Furunkeln nicht zur Eiterung kommt, sondern daß diese Trypanosomenschanker alsbald nach dem Eintritt der Allgemeininfektion sich zurückbilden und höchstens noch einige Zeit einen pigmentierten Fleck hinterlassen.

In Robert Kochs Bericht über die deutsche Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit findet sich die überaus interessante Mitteilung Kudickes verzeichnet, daß auch bei der Schlafkrankheit des Menschen echte Coitusübertragungen vorkommen. In Kisaba, einer Station, welche in glossinenfreier Gegend lag, erkrankten trotzdem eine ganze Anzahl Frauen. Durch eingehende Nachforschungen konnte festgestellt werden, daß dies immer nur die Frauen schlafkranker Männer waren, welche sich ihrerseits vermutlich in Uganda infiziert hatten. In einem Falle mußte angenommen werden, daß ein schlafkranker Mann seine 3 Frauen sämtlich mit Schlafkrankheit durch Coitus infiziert hatte. Dieser Vorgang entspricht nicht nur völlig den Beobachtungen bei der Dourine des Pferdes, sondern er bildet auch sicher eine wichtige Analogie zu der Übertragungsart der Syphilis.

Um nun kurz noch auf die Verwandtschaft der Trypanosomen mit der Spirochaeta pallida einzugehen, so muß hier allerdings zugegeben werden, daß eine solche bisher keinesfalls bewiesen ist, wenn sich auch mancherlei Tatsachen aus der Biologie des Syphilisablaufes anführen ließen, welche die Spirochäte im System den Protozoen jedenfalls näher als den Beakterien vermuten lassen. Ich möchte in diesem Zusammenhange den Befunden Schaudinns bei den Sporozoiten des Leukocytozoon Ziemanni, eines Blutparasiten des Steinkauzes, keine allzu große Bedeutung beimessen. Er sah hier im Mückenmagen trypanosomenähnliche Gebilde in spirochätenartige Formen übergehen. Diese Befunde sind vereinzelt geblieben und es ist ihnen



von mancher Seite widersprochen worden. Es ist hier nicht der Ort, auf die ganze Streitfrage der Bakterien- oder Protozoennatur der Spirochäte näher einzugehen. Besonders Meirowski hat in ausgedehnten Untersuchungen die Bakteriennatur der Spirochaeta pallida nachzuweisen versucht und er stützt sich dabei besonders auf Knospungs- und Sprossungsvorgänge, welche er an Kulturspirochäten beobachtet haben will. Mir will es nach dem ganzen Verlaufstypus der Syphilis mit ihren eminent chronisch rezidivierenden Schüben über Monate und Jahre hinaus nicht recht wahrscheinlich scheinen, daß die Spirochäte ein Bakterium ist und vor allem die weiter unten mitgeteilten Versuchsergebnisse machen mich geneigt, gerade aus der starken Übereinstimmung des Syphilisablaufes der ersten beiden Stadien mit den analogen Vorgängen bei der Trypanosomiasis neue Argumente für die Protozonennatur der Spirochaete pallida zu sehen.

Im gewissen Sinne kann in dieser Richtung auch das bekanntlich sehr weitgehend ähnliche chemotherapeutische Verhalten des Trypanosoma Brucei und der Spirochaeta pallida verwendet werden. Diese im Verein mit manchen unten noch eingehend zu besprechenden Immunitätserscheinungen der beiden Erkrankungen veranlaßten mich gerade, die Ngana des Kaninchens als experimentelles Paradigma der Syphilis aufzustellen.

Bei der großen Bedeutung, welche mit fortschreitender Erkenntnis der biologischen Zusammenhänge der Übergang von der Primärperiode zur Sekundärperiode in der ganzen Syphilispathologie gewinnt, schien es mir notwendig, jene primären Krankheitserscheinungen bei der Ngana der Kaninchen eingehender zu prüfen. Vor dem Kriege stand mir für diese Versuche ein Trypanosomenstamm zur Verfügung, welchen mir Ehrlich überließ. Es handelt sich um den gleichen Stamm Prowazek, welchen mir auch jetzt wieder Herr Geheimrat Kolle in liebenswürdigster Weise zur Verfügung stellte. Mit diesem Stamme konnte ich damals ebenso wie jetzt, bei schwacher Infektion regelmäßig charakteristische lokale Krankheitserscheinungen hervorrufen. Ich füge im folgenden einige Abbildungen bei, welche die Verhältnisse gut erkennen lassen.

Bei den Conjunctivalschankern, wie sie von Stargardt erzielt wurden, ist äußerlich von dem eigentlichen Schanker wenig zu sehen. Es tritt hier mehr die Schwellung des ganzen oberen Augenlides in den Vordergrund. Die Infektion geschah bei dieser Art von Schankern immer in der Weise, daß dicht oberhalb des Limbus corneae mit einer Pinzette die Schleimhaut etwas angehoben und dann mit dünner Injektionsnadel eine kleine Quaddel der Infektionsflüssigkeit unter die Bindehaut deponiert wurde. Als Infektionsmaterial diente eine Trypano-



somenaufschwemmung von einer Maus am 2. Tage der Infektion. Die Aufschwemmung mußte 5—10 Trypanosomen im Gesichtsfeld enthalten (Zeiss DD, Kompensokular 6). 2 Tage nach der Infektion begannen zuerst an der Injektionsstelle die charakteristischen Erscheinungen sich zu entwickeln. Eine umschriebene blaurote Verfärbung mit spärlicher Gefäßinjektion und eine geringes umschriebenes entzündliches Infiltrat waren die ersten zu beobachtenden Veränderungen. Gleichzeitig setzte



Abb. 1.

stets eine geringe Eiterung des Conjunctivalsackes ein. Im Deckglasabstrich, bei welchem mit der Deckglaskante die oberflächlichen Schichten der entzündeten Bindehaut z. T. abgeschabt wurden, zeigten sich regelmäßig reichliche Trypanosomen. Im Laufe der nächsten 2 Tage nahm dann das Infiltrat im oberen Lid erheblich zu, so daß dasselbe sich regendachartig vorwölbte und der Lidrand vom Bulbus direkt abgehoben wurde (Abb. 1).

Auf der Höhe der Entwicklung gelingt es nur mit Mühe das Oberlid soweit nach oben zurückzuziehen, daß die Affektion am Limbus corneae frei wird. In diesem Stadium beteiligt sich in der Regel die Conjunctiva des ganzen oberen Augenabschnittes an dem Entzündungs-

prozeß. Die Abgrenzung der Schankerbildung gegen das gesunde Gewebe war hier nicht so scharf, wie ich das im Interesse einer exakten Bearbeitung des Materials im Vergleich zur Syphilis für wünschenswert gehalten hätte. Das fühlbare Infiltrat nahm meist die ganze Umgebung mit ein, und war auch gegen die gesunde Haut durch Palpation nur schwer abgrenzbar. Trotzdem wies der unten näher zu erörtende Erregerbefund aus, daß es sich noch um eine lokale Erkrankung handelte, von welcher eben erst die Trypanosomen in die Blutbahn überzuwandern begannen. Die Hornhaut



Abb. 2.

war gewöhnlich in der von Stock und Stargardt näher beschriebenen Weise durch eine feine rauchartige Trübung von oben her an dem Prozesse beteiligt (Abb. 2).

Diese Befunde stimmen im wesentlichen mit den von Stargardt erhaltenen überein. Wie ich eben schon erwähnte, konnten sie aber in mancher Hinsicht mich als Vergleichsobjekte zur menschlichen Syphilis nicht ganz befriedigen, denn außer der diffusen Mitbeteiligung des Gewebes in der Umgebung des Schankers, war es vor allem bei dem konjunktivalen Sitz der Erkrankung unmöglich, die regionären Drüsen zur Untersuchung zu bekommen und damit war eine wesentliche Etappe auf dem Wege von der lokalen Affektion zur generalisierten Erkrankung der experimentellen Beobachtung entzogen.

Aus dem Bestreben, diesem Mangel abzuhelfen, gingen dann Versuche hervor, solche Trypanosomenschanker auch im Bereich des

Genitales hervorzurufen. Ich habe schon früher über positive Ergebnisse am Scrotum des Kaninchens berichtet und habe diese Versuche in letzter Zeit noch weiter ausgedehnt.

Schon der scrotale Schanker bot einen viel syphilisähnlicheren Anblick dar. Auf der Höhe der Entwicklung war der Hodensack auf der erkrankten Seite gegen die gesunde um etwa das dreifache Vergrößert. Die Scrotalhaut erschien in ganzer Ausdehnung der ziemlich scharf begrenzten Veränderung mattblaurot verfärbt. In der Regel

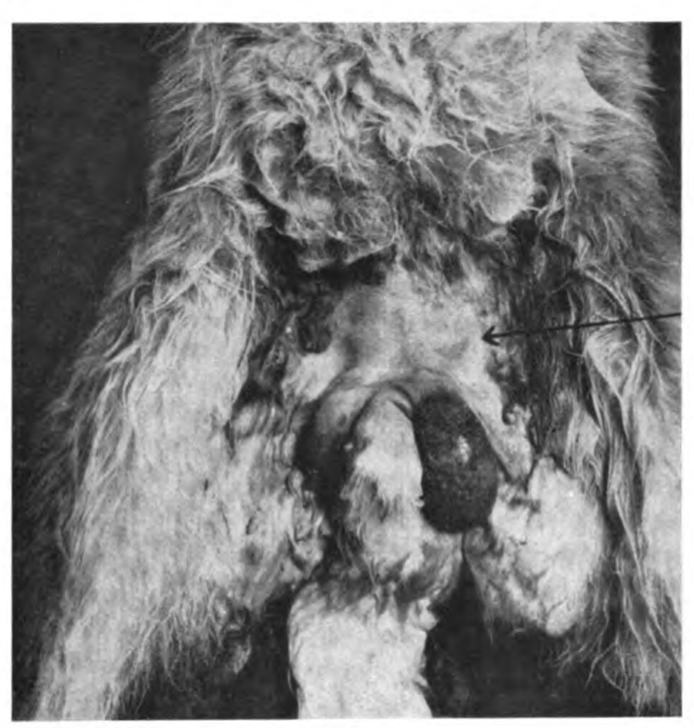


Abb. 3.

nahm das Gewebe bei weiterer Entwicklung in ganzer Ausdehnung ein hämorrhagisches schwarzbraunes Aussehen an. Die Grenzen gegen die gesunde Haut waren in diesem Stadium ebenso scharfe, wie man sie auch bei dem syphilitischen Schanker gewohnt ist zu sehen.

Dabei besteht ein starkes, ebenfalls scharf begrenztes entzündliches Infiltrat, welches allerdings entsprechend dem mehr akuten Verlauf der Erkrankung nicht so harte Induration zeigt, wie bei dem syphilitischen Primäraffekt. Die Palpation ergibt eine mehr teigige Konsistenz. Die Haut ist auf der Höhe des Schankers prall gespannt, so daß spiegelnder Glanz zustande kommt (Abb. 3).

Auf Druck entleert sich aus den leicht platzenden oberflächlichen Schichten reichlich klare, gelblich seröse Flüssigkeit, welche massenhaft Trypanosomen enthält.



Worauf nun bei dieser Form des Schankers besonderer Wert gelegt wurde, ist die Entwicklung einer **regionären Lymphdrüsenschwellung in der Leistenbeuge** der kranken Seite. Diese Lymphdrüsenschwellung trat in der Regel ein bis zwei Tage nach der Ausbildung des Primäraffektes auf. Sie war in den einzelnen Fällen verschieden stark ausgesprochen. Bei einigen Tieren kam es zu fast kirschgroßen, harten, von der Umgebung wohl abgrenzbaren Bubonen. Auch starker Druck auf dieselben wurde von den Tieren nicht mit Schmerzäußerungen beantwortet, so daß man hier ganz



Abb. 4.

analog der Syphilis von **indolenten Bubonen** sprechen konnte. Auf den beigegebenen Abbildungen ist die Drüsenschwellung besonders bei dem scrotalen Schanker ziemlich deutlich sichtbar (Abb. 3).

War bereits bei diesen scrotalen Primäraffekten mit ihrer regionären indolenten Drüsenschwellung die Syphilisähnlichkeit recht groß, so trat diese noch mehr hervor bei weiteren Versuchen, welche darauf hinausgingen, direkt am Genitale Schankerbildung hervorzurufen.

Zu diesem Zwecke wurde mit einer gleich starken Trypanosomenaufschwemmung eine kleine Quaddel in der Schleimhaut der Eichel auf der linken Seite gesetzt.

Die Entwicklung entsprach durchaus dem Verlauf bei den anderen Schankerformen. Da es sich hier um eine Erkrankungsform handelt,

welche die Ähnlichkeit mit einem syphilitischen Primäraffekt am augenfälligsten darbietet, lasse ich die Versuchsaufzeichnungen hier ausführlicher folgen:

K. 70 (dunkelgraues Männchen).

Datum	Befund	Tryp. Blut	Tryp. lokal
21. VIII.	Infektion, linsengroße Quaddel links an der Schleimhaut der Eichel		
22. VIII.	Keinerlei Erscheinungen	—	—
23. VIII.	Scharf umschriebene ödematöse Schwellung der Eichelschleimhaut an der Infektionsstelle. Etwas blaurote Verfärbung, keine Drüsenschwellung	+	+
24. VIII.	Die Penishaut ist ödematös geschwollen. Aus der phimotisch verengten Vorhaut sieht die Eichel eben noch heraus, in ihrem linken Teile blaurot verfärbt, geschwollen, mäßige Eiterung aus dem Vorhautsack. Nach Zurückziehen der Vorhaut kommt eine schmierig eitrig belegte, z. T. hämorrhagisch verfärbte Schleimhautstelle zum Vorschein, welche auf die linke Eichelseite beschränkt ist und im Sulcus coronarius ziemlich scharf begrenzt ist. Auf Druck seröse blutige Flüssigkeit. Die Leistendrüsen links sind hart, stark geschwollen, offenbar nicht druckschmerzhaft (Abb. 5 u. 6)	—	++
25. VIII.	Weitere Zunahme des kollateralen Ödems, an welchem sich auch das linke Scrotum beteiligt	+	+
26. VIII.	Weitere Zunahme der Erscheinungen, die ganze Eichel jetzt stark geschwollen, reichliche Eiterung aus dem Vorhautsack. Drüsenschwellung noch etwas zugenommen	wenig —	—
27. VIII.	Sehr starke Schwellung der äußeren Penishaut. Die Drüsen wesentlich kleiner. Blutimpfung auf Maus negativ	—	—
28. VIII.	Ödeme nehmen schnell ab. Keine Drüsen, keine Allgemeinerscheinungen	—	—
31. VIII.	Schanker ganz zurückgegangen, beginnendes Ödem am After.		—
1. IX.	Etwas Zunahme des Ödems am After	+ w.	
2. IX.	Beginnende Schwellung an Ohrwurzeln und Augenlidern	—	—

Der Verlauf dieser Erkrankung vom Primärstadium über die regionäre Drüsenschwellung zum Sekundärstadium mit den typischen Allgemeinerscheinungen ist hier so syphilisähnlich, daß sich der Vergleich direkt aufdrängt (Abb. 4 u. 5).



Die Schwierigkeit der Tierbeschaffung machte es weiterhin notwendig, den scrotalen Schankern ähnliche Gebilde auch bei weiblichen Tieren hervorzurufen. Besonders die Studien über die so charakteristische Leistendrüsenschwellung erforderte größeres Material, wobei die Beschränkung auf männliche Tiere äußerst lästig gewesen wäre. Es wurde deshalb so verfahren, daß bei weiblichen Tieren nach Depilation der ganzen Genital- und Unterbauchgegend die lokale Infektion intracutan an der Haut der großen Schamlippe gemacht



Abb. 5.

wurde. Es zeigte sich, daß hier der Verlauf ein dem Scrotalschanker ganz ähnlicher war. Umschriebene Schwellung mit hämorrhagischer Veränderung, reichlicher Parasitenbefund mit nachfolgender Leistendrüsenschwellung waren auch hier die Regel. Dieses Material war also ebenso experimentell verwendbar wie das an männlichen Tieren gewonnene.

Alles in allem bin ich demnach durch die Übertragung der Stargardtschen Technik der lokalen Infektion vom Auge auf die Genitalgegend dazu gelangt, die **genitale primäre Trypanosomiasis des Kaninchens als ein neues wohlumschriebenes Krankheitsbild** abzugrenzen. So ist der Weg eröffnet für eine experimentelle Durcharbeitung aller jener Fragen der

primären Krankheitsperiode und des Übergangs zur sekundären, welche bei der Kaninchensyphilis infolge der Unsicherheit des Auftretens von Sekundärerscheinungen nur schwer in Angriff genommen werden können.

Dabei sehe ich in der Mannigfaltigkeit der verschiedenen zu erzeugenden Krankheitsbilder am Auge, Scrotum, Labium majus und Genitalschleimhaut einen besonderen Vorzug dieses Materials, weil es je nach dem Bedürfnis Superinfektionen an verschiedenen Stellen ermöglicht.

Es lag nahe, den Versuch der Coitusinfektion beim Kaninchen zu machen, ähnlich wie das nur die Syphilis des Kaninchens mit einem Spirochätenstamm im Kolleschen Institut gelungen ist. Solchen Versuchen gingen Untersuchungen voraus, welche über die Fähigkeit des Trypanosoma Brucei Aufschluß geben sollten, gesunde Schleimhäute zu durchdringen.

Für das Trypanosoman equiperdum muß diese Fähigkeit als erwiesen angenommen werden. Die Coitusübertragung ist bei der durch diesen Erreger hervorgerufenen Beschälseuche der Pferde die Regel. Stargardt hat diese Erkrankung wegen der Syphilisähnlichkeit dieses Übertragungsmodus geradezu als die „Syphilis der Pferde" bezeichnet. Es kann wohl kaum angenommen werden, daß hier stets Läsionen der Schleimhäute vorgelegen haben, welche den Eintritt der Erreger vermittelten. Allerdings muß bei der starken Auflockerung der Schleimhäute der Stute beim Geschlechtsakt auch an diese Möglichkeit gedacht werden. Weniger wahrscheinlich ist das schon bei den Versuchen von Rouget anzunehmen, welcher Kaninchen vom Bindehautsack aus mit Tryp. equiperdum infizieren konnte. Diese Penetrationsfähigkeit würde der Erreger der Dourine mit dem Tryp. Evansi teilen.

Stargardt beobachtete 1906 mit diesem Erreger Allgemeininfektionen bei Meerschweinchen, welchen er trypanosomenhaltiges Blut in den intakten Conjunctivalsack injiziert hatte. Diese Allgemeininfektion trat auch ein, wenn er bei den Meerschweinchen vorher die Tränenkanälchen mit der Glühschlinge verödete. Er läßt sich hiernach nicht daran zweifeln, daß auch das Trypanosoma Evansi gesunde Schleimhäute durchbohren kann.

Bezüglich des Trypanosoma Brucei zitiert Stargardt Versuche von Morax und Römer aus dem Jahre 1906, aus denen hervorgehen soll, daß auch hier die Allgemeininfektion von der intakten Conjunctiva aus erfolgen kann. Soweit ich feststellen konnte, beziehen sich die 1906 von Römer mitgeteilten positiven Impferfolge auf das Trypanosoma gambiense, den Erreger der Schlafkrankheit. Römer knüpft an diese Tatsachen die Vermutung an, daß dieser Infektionsweg gelegentlich auch bei der menschlichen Schlafkrankheit eine Rolle spielen könnte.



Vielleicht kann man auch die oben mitgeteilten echten Coitusinfektionen bei der menschlichen Schlafkrankheit in Analogie mit der Beschälseuche der Pferde dahin deuten, daß auch dem Trypanosoma gambiense die Fähigkeit zukommt, gesunde Schleimhäute zu durchwandern. Allerdings wird man bei allen diesen Vorgängen niemals mit Sicherheit kleinste Epithelläsionen als Eintrittsstellen für die Erreger ausschließen können.

Für die Ngana fand ich in der mir zugänglichen Literatur keine sicheren Anhaltspunkte für ähnliche Vorgänge. Da mir diese Frage im Hinblick auf den Vergleich meines Materials mit dem Syphilisablauf einiges Intersese zu haben schien, habe ich mehrfach Versuche zu ihrer Klärung durchgeführt. Zunächst wurden je 4 Kaninchen mit Einträufelung von stark trypanosomenhaltigen Blut in die Conjunctiva und in die Vagina infiziert.

Tafel 1.

Conjunctivale und vaginale Infektion mit und ohne Verletzung.

			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	Tag post. inf.
K 74	Conjunct.	ohne Verletzung	—	—	—	—	—	—	—	
K 75	„	mit Verletzung	—	—	—	—	+	++	+	
K 63	„	ohne Verletzung	—	—	—	—	—	—	—	
K 66	„	mit Verletzung	—	—	—	—	+	+	+	
K 76	Vaginal	ohne Verletzung	—	—	—	—	—	—	—	
K 77	„	mit Verletzung	—	—	—	—	—	+	+	
K 68	„	ohne Verletzung	—	—	—	—	—	—	—	
K 69	„	mit Verletzung	—	—	—	—	—	—	+	

Dabei wurde so verfahren, daß jedesmal das erste und dritte Tier jeder Serie ohne und das zweite und vierte Tier mit oberflächlicher Schleimhautläsion versehen wurde. Die Läsion wurde durch leichtes Ankratzen der Schleimhaut mit einer Nadel erzielt. Die Tafel 1 gibt über den Erfolg Auskunft. Es zeigte sich, daß zum Haften der Infektion, sowohl am Auge, wie auch am Genitale Kontinuitätsverletzungen der Schleimhaut unerläßlich sind.

In einer weiteren Reihe wurden bei vier Kaninchen 4 Meerschweinchen und 4 Mäusen Einträufelungen von stark trypanosomenhaltigem Blut doppelseitig in den Conjunctivalsack gemacht. Sämtliche Tiere blieben frei von Infektion, mit Ausnahme einer einzigen Maus, bei welcher am 5. Tage im Blut reichlich Erreger auftraten, welchen das Tier in gewöhnlicher Weise erlag.

Ich glaube jedoch trotz dieses einmaligen positiven Befundes die Annahme der Durchdringungsfähigkeit intakter Schleimhäute durch das Trypanosoma Brucei ablehnen zu müssen. Man wird bei diesem einen Tier, wie überhaupt



bei gelegentlich positiven Erfolgen solcher Impfungen niemals ausschließen können, daß hier nicht zufällig kleine Schleimhautverletzungen die Infektion vermittelten. Schon die Auflockerung der oberflächlichen Epithelschichten, wie sie bei jeder Conjunctivitis stattfindet, wird als Eintrittspforte genügen.

Bei der Syphilis ist ein analoges Verhalten durchaus die Regel. Die Spirochaeta pallida haftet nicht auf intakter Schleimhaut. Es entspricht vielmehr allgemeiner klinischer Erfahrung, daß sich syphilitische Primäraffekte dort lokalisieren, wo kleine Schleimhautläsionen vorhanden sind. Neissers Versuche, durch Einreiben von virulentem Material auf die Oberfläche der Tonsillen, der Nasenschleimhaut und der Conjunctiva bei Affen eine Infektion herbeizuführen, blieben ergebnislos. Cozanet behauptet zwar, daß die Spirochäte die gesunden Schleimhäute durchdringen könne, ohne Primärerscheinungen zu machen. Er will solche Vorgänge als Ursache der Fälle von „Syphilis d'emblée" annehmen. Diese Ansicht läßt sich jedoch durch keine experimentellen oder klinischen Beweise stützen.

In diesem Zusammenhang möchte ich kurz auf einen Vorgang bei der Ngana des Kaninchens hinweisen, welcher zu der „Syphilis d'emblée" eine gewisse Parallele darstellen könnte. Ich berichtete oben über Stargardts Erfahrungen, welcher seine Trypanosomen Primäraffekte nur mit einem bestimmten Stamme und hier auch nur bei schwacher Infektion erzielte. Starke Infektionen führten stets sofort zur allgemeinen Infektion. Auch ich machte ähnliche Erfahrungen. Ich verwendete im allgemeinen zu meinen lokalen Infektionen Trypanosomenblutaufschwemmungen, welche 5—10 Erreger im Gesichtsfeld enthielten. (Zeiß DD Kompensokular 6). Hiermit erhielt ich in jedem Falle lokale Primäraffekte. Nahm ich dagegen sehr starke Aufschwemmungen, so trat die Allgemeininfektion ein, ohne, daß in solchen Fällen an der Injektionsstelle irgendwelche Veränderungen sichtbar wurden. Diese **„Trypanosomiasis d'emblée"** bedarf noch eingehenden Studiums. Biologisch erscheint mir der Vorgang besonders deshalb außerordentlich interessant, weil ganz offenkundig die Tatsache, daß bei starker Infektion vielleicht sofort Krankheitserreger in die Blutbahn geraten, nicht die Ursache für das Ausbleiben des Primäraffektes sein kann. Wie ich weiter unten noch näher mitteilen werde, treten auch bei schwacher Lokalinfektion in einer Anzahl von Fällen schon vor Ausbildung des Primäraffektes Erreger in die Blutbahn ein, ohne, daß deshalb die Ausbildung eines typischen Schankers irgendwie beeinflußt würde.

Was nun meine Versuche angeht, Coitusinfektionen mit Ngana zu erzielen, so sind dieselben bisher stets ergebnislos verlaufen, soweit ich den Tieren intakte Schleimhäute



beließ. Weitere Versuche, durch einseitige oder beiderseitige Läsionen der Genitalschleimhaut die Übertragung zu begünstigen sind noch im Gange. Sie stoßen auf einige Schwierigkeiten, weil die Tiere den Begattungsakt wegen ihrer lokalen Krankheitserscheinungen nicht ausführen, besonders, wenn man obendrein noch Läsionen der Schleimhaut gesetzt hat. Praktisch wäre demnach auch ein gelegentlich positiver Ausfall kaum von Bedeutung. An der theoretischen Möglichkeit, auf diesem Wege die Ngana zu übertragen, kann nicht gezweifelt werden, wenn man die Massenhaftigkeit der Trypanosomen im Reizserum eines genitalen Schankers gesehen hat, welche in völliger Analogie zu dem Erregerbefund bei der Syphilis steht.

Vom lokalen Primärstadium der Kaninchentrypanosomiasis leiten gesetzmäßig ablaufende Vorgänge zu der Periode der Allgemeinerkrankung über, welches man von allen Autoren mit Schleimhautschwellungen an Genitale und After ödematösen, fleckweisen Schwellungen der Körperhaut, besonders an Augen und Ohrwurzeln, als typisches Bild der Erkrankung überhaupt geschildert findet.

Ich habe bei meinen früheren Untersuchungen diese Erkrankungsform als Sekundärstadium bezeichnet. Bei meiner damaligen Bearbeitung ließ ich mich von den Vorstellungen leiten, welche Ehrlich in seinen Arbeiten über die Rezidivstammbildung bei Trypanosomenerkrankungen niedergelegt hat. Gemeinsam mit Franke, Röhl und Gulbranson, sowie später mit Ritz, hat er diese komplizierten Vorgänge experimentell aufgeklärt und seine Ansichten in seinem Nobelvortrag 1909 in überaus klarer Weise zusammengefaßt.

Es ist notwendig, auf diese Gedankengänge hier näher einzugehen. Ehrlich ging aus von der Beobachtung bei den Untersuchungen Frankes, daß gleichzeitig in einem Tierkörper reichlich Trypanosomen und auch Schutzstoffe gegen Trypanosomen vorhanden sein können. Es war ohne weiteres einleuchtend, daß mit diesen Trypanosomen eine Änderung vor sich gegangen sein müßte, welche sie gegen die Einwirkung dieser Schutzstoffe schützte. Weitere Forschungen Ehrlichs mit Röhl und Gulbranson klärten diese Vorgänge dahin auf, daß den Trypanosomen eine Anpassungs- und Umwandlungsfähigkeit innewohnt, welche sie in den Stand setzt, sich dem spezifisch gegen sie gerichteten Antistoff durch Mutation zu entziehen. Ehrlich stellte sich die Wirkung der Antikörper so vor, daß sie gleichsam als Verschlußkappen die zur Ernährung des Trypanosomenorganismus notwendigen Rezeptoren (Nutriceptoren) abschließen. So wird die Ernährung der Trypanosomen gefährdet in dem Maße, wie die Schutzstoffe im Verlaufe der Erkrankung allmählich an Menge zunehmen. Den Einfluß



der Menge des Antikörpers nimmt Ehrlich folgendermaßen an: „Ist die Menge des Antikörpers sehr groß, so kann der Parasit sich überhaupt nicht mehr ernähren und stirbt ab. Man kann sich davon am einfachsten überzeugen, wenn man die Parasiten mit verschiedenen Mengen Antiserum im Reagensglas mischt. Bei den hohen Konzentrationen, die die Ernährungszufuhr vollkommen unterbinden, erfolgt eine Abtötung der Parasiten, dagegen bildet sich ein Rezidivstamm bei den schwächeren Konzentrationen, die eine Vita minima gestatten, in welcher die Mutation erfolgen kann. Diese Mutation ist also ausschließlich auf Hunger des Protoplasmas zurückzuführen, unter dessen Einfluß neue potentielle Anlagen des Trypanosomens zur Entfaltung kommen."

Ritz versuchte 1914 durch Versuche an Mäusen festzustellen, wieweit diese Variationsfähigkeit der Trypanosomen ginge. Er arbeitete an nganainfizierten Mäusen. Da diese spontan keine Rezidive bilden, vielmehr stets im ersten Anfall septisch zugrunde gehen, so half er sich damit, daß er die infizierten Tiere mit einer untersterilisierenden Dosis Salvarsan behandelte. Nach einer gewissen Zeit traten dann Rezidive auf, welche nun auf ihre immunisatorischen Eigenschaften studiert wurden. Ritz konnte nachweisen, daß die Variationsfähigkeit der Trypanosomen als nahezu unbegrenzt angenommen werden muß. Er konnte aus einer Maus 9, aus einer anderen 17 biologisch unterscheidbare Stämme herauszüchten, welche ihre speziellen Eigenschaften bei weiterer Verimpfung von Maus zu Maus dauernd forterbten. Und auch hiermit war die Grenze der Variationsfähigkeit der Trypanosomen noch keineswegs erreicht. Sie muß also praktisch als unbegrenzt angenommen werden.

Da es sich bei diesen Mäuseversuchen von Ritz um künstliche Rezidive gehandelt hatte, welche durch therapeutische Eingriffe bei einer Tierart erzeugt wurden, welche an sich keine Rezidive bildet, so schien es mir damals notwendig, die Verhältnisse bei jener primären Kaninchennngana durchzuarbeiten, um hier über das Verhalten eines etwa entstehenden **natürlichen** Rezidivstammes Klarheit zu bekommen. Solche Bestrebungen versprachen auch, uns auf dem Wege zu einem Analogieschluß mit der Syphilis weiterzuführen, wie ihn Ritz in jener Arbeit bereits andeutete.

Meine 1914 an Kaninchen gewonnenen Resultate bilden die Grundlage für die jetzt wieder aufgenommenen Versuchsreihen. In der obenstehenden Kurventafel habe ich die damals eruierten Vorgänge schematisch zusammengestellt[1]) (Tafel 2, S. 348).

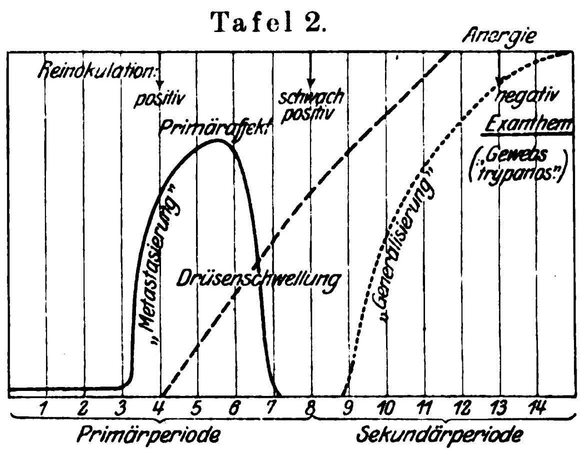
Bei lokaler Infektion treten im allgemeinen meist gleichzeitig mit der Ausbildung des Primäraffektes spärliche Erreger im Blute auf, welche am 5. u. 6. Tage ziemlich reichlich werden

[1]) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 24, H. 4.

können, dann aber, wie der Nachweis in vitro ergibt, unter dem Einfluß der langsam ansteigenden Antikörperkurve zunächst aus dem Blute verschwinden. Alle diese Erreger können als unveränderte Angehörige des Ausgangsstammes biologisch leicht erkannt werden. Über die Versuchsanordnung muß ich auf meine frühere Arbeit verweisen[1]).

Nach kurzer parasitenfreier Pause erscheinen dann im Blute zuerst spärlich, dann etwas reichlicher neue Parasiten, welche nunmehr trotz hohen Antikörpergehaltes des Blutserums sich ungehindert entwickeln und mit den Körpergeweben in Reaktion treten. Es hat sich also ein serumfester Rezidivstamm ausgebildet.

Tafel 2.



—— Primärstamm; ·········· Sekundärstamm;
— — — — Antikörperkurve = zunehmende „Anergie".

Übergang des primären in den sekundären Erregerstamm.

Versucht man in der Zeit von der Infektion bis zur Ausbildung des serumfesten Rezidivstammes Superinfektionen bei dem Tiere anzubringen, so fällt die am 4. Tage positiv, am 8. Tage schwach positiv und am 13. Tage negativ aus. Es besteht also die Möglichkeit, ein bereits infiziertes Tier zu superinfizieren, und zwar mit dem gleichen Stamme. Die Stärke des Infektionserfolges ist dabei abhängig von dem Ansteigen der Antikörperkurve im Blutserum. Die im Blutserum vorhandenen Antikörper bedingen am 13. Tage die Unempfänglichkeit der Haut für neue Infektionen (sogenannte Anergie, Neisser-Siebert).

Soweit meine damaligen Ergebnisse, welche im gewissen Sinne jedenfalls in den Grundzügen eine exakte Abgrenzung des primären vom sekundären Krankheitsstadiums gestatteten.

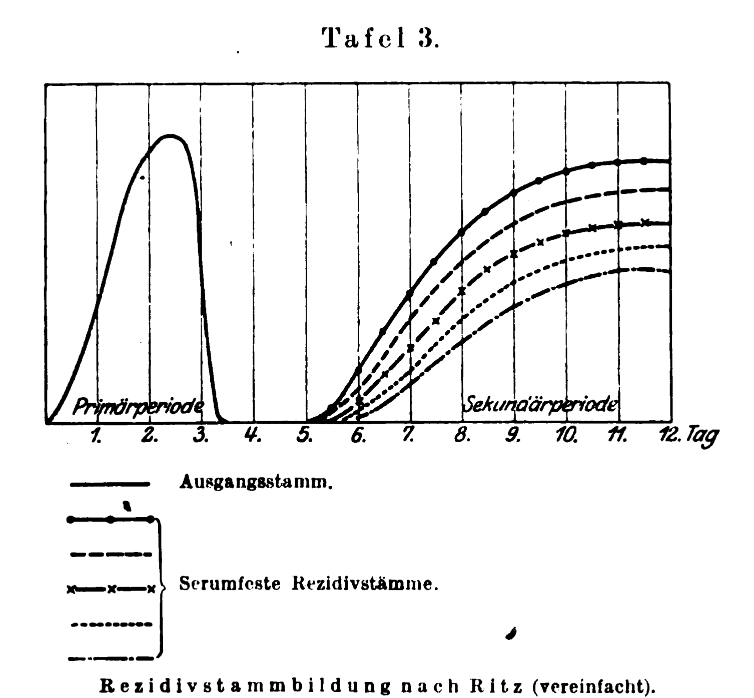
Während des Krieges (1916) hat dann Ritz seine an Mäusen mit künstlichen Rezidiven erzielten Resultate ebenfalls auf die Ngana des Kaninchens ausgedehnt. Er bevorzugte die intravenöse Infektionsart bei seinen Tieren. Ich hatte dieses Verfahren ebenfalls zunächst geübt, es aber bald verlassen, um zu der meinen Zwecken dienlicheren Infektion mit Schankerbildung überzugehen. Ritz Ergebnisse stimmen

[1]) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 24, H. 4.

mit den meinigen in soweit völlig überein, als er ebenfalls in den ersten Tagen nach der Infektion den infizierenden Ausgangsstamm im Blute des Tieres rein vorfand. Mit steigender Schutzstoffbildung sah er die Erreger ziemlich plötzlich verschwinden (Krisis) und dann als Rezidivparasiten wieder auftreten.

Interessant sind nun aber die Befunde, welche er bei der genaueren Analyse des Rezidivstammes erhob. Es stellte sich nämlich heraus, daß die Erreger des Ausgangsstammes auf die Antikörper nicht etwa gleichsinnig mit der gleichen Mutation zu reagieren brauchen, sondern, daß der Rezidiv-

Tafel 3.



Rezidivstammbildung nach Ritz (vereinfacht).

stamm ein Gemisch darstellt von zahllosen in verschiedener Richtung mutierten Erregertypen, welche sich aber nach dem von Ehrlich ausgearbeiteten Verfahren biologisch trennen lassen und ihre speziellen Eigenschaften bei Übertragung von Maus zu Maus fortgesetzt beibehalten. Die Tafel 3 zeigt diese Verhältnisse in vereinfachter Form, wobei zunächst auf das weitere Schicksal der verschiedenen Rezidivstämme nicht näher eingegangen ist.

Überträgt man diese Verhältnisse auf die Syphilis, so sieht man sich vor ein geradezu hoffnungslos verwickeltes Problem gestellt, wenn man die Vielheit der möglichen Rezidivstämme betrachtet. Sollte die von mir supponierte Übereinstimmung der beiden Krankheitsbilder zutreffend sein, so komplizierte sich die

Sache noch weiter dadurch, daß man im Gegensatz zu der homogenen Laboratoriumsinfektion in Praxi bei der Syphilis schon bei dem Primärstamm, welcher bei der Infektion von einem sekundärsyphilitischen Individium erworben würde, mit einer Vielheit von Ausgangsstämmen rechnen müßte. Jeder einzelne könnte zum Ausgang einer ganzen Garbe von sekundären Stämmen werden.

Nur müßte zuvor die Frage geklärt werden, ob die Syphilisspirochäte eine ebenso unbegrenzte Variationsfähigkeit besitzt, wie wir sie bei den Trypanosomen kennengelernt haben. Für die Recurrensspirille z. B. wissen wir, daß sich ihre Variationsfähigkeit sehr bald erschöpft. Die Infektion kommt deshalb bei dieser Erkrankung in der Regel nach einer geringen Zahl von Anfällen spontan zum Erlöschen. (Levaditi und Stanesco). Es würde naturgemäß praktisch von großer Bedeutung sein, den Grad der Variationsfähigkeit der Spirochaeta pallida zu kennen. Vorderhand ist über alle diese Verhältnisse beim Syphiliserreger so gut wie nichts bekannt.

In weiteren Versuchsreihen suchte ich festzustellen, wann überhaupt zuerst bei lokaler Infektion Erreger im Blute auftauchen. Ich suchte aufzuklären, ob die Infektiosität des Blutes immer in die Zeit nach der Ausbildung des Primäraffektes fiel, oder ob bereits vorher gelegentlich Trypanosomen im Blute sich vorfinden. Bei einer größeren Zahl von Tieren konnte ich feststellen, daß zwar im allgemeinen die Erreger erst bei bestehendem Primäraffekt ins Blut gelangen, daß aber doch in einzelnen Fällen schon 2 oder 3 Tage post Inf. Trypanosomen gefunden werden, zu einer Zeit, wo außer einer geringen Gefäßinjektion und vielleicht einer geringfügigen umschriebenen Rötung der Konjunktiva lokale Krankheitserscheinungen sich noch nicht ausgebildet haben.

Hierfür kurz 2 Beispiele:

K. 73 (weiß).

Datum	Befund	Tryp. Blut	Tryp lokal
21. X.	Infektion kleine Quaddel subconjunctival rechts.		
22. X.	Völlig reizlos	—	—
23. X.	Etwas Gefäß-Injektion, sonst o. B.	+ sehr wenig	—
24. X.	Deutliche, ziemliche diffuse Schwellung und Rötung rechts an der Infektionsstelle. Deutliche Eiterung aus dem Conjunctivalsack. . .	++	+



K. 77 (hellgrau, graue Pfoten).

Datum	Befund	Tryp. Blut	Tryp. lokal
21. X.	Infektion vaginal, nach vorhergehender Ritzung mit Nadel.		
22. X.	o. B.	—	—
23. X.	o. B.	–	—
24. X.	o. B.	—	—
25. X.	o. B.	+ s.w.	—
26. X.	Die Schleimhaut der Vagina beginnt zu schwellen. Keine Drüsenschwellungen	+ s.w.	+
27. X.	Die Schleimhaut der Vagina ist stark ödematös. Die ganze Vagina stark geschwollen, die Schleimhaut ektropioniert. Auf Druck entleert sich aus der Vagina wasserhelle Flüssigkeit, ohne wesentliche Eiterbeimengung. Mikroskopisch in dieser Flüssigkeit fast ausschließlich massenhafte Trypanosomen	+	+++

Es läßt sich nun nachweisen, daß jene frühzeitig in die Blutbahn eintretenden Erreger die Merkmale des Ausgangsstammes tragen. Versuche, wie ich sie früher bei intravenöser Infektion mit solchen Erregern anstellte, bewiesen auch jetzt wieder, daß sie mit dem Ausgangsstamm biologisch identisch sind, daß sie sich dagegen wesentlich von den später auftretenden serumfesten Rezidivstämmen unterscheiden. Ich werde weiter unten darauf zurückkommen, daß solche schon vor dem Primäraffekt in der Blutbahn auftauchenden Krankheitserreger auch bei der Syphilis vorkommen und wahrscheinlich eine große Rolle spielen. Jedenfalls stellen sie einer exakten Abgrenzung der primären Syphilis im immunbiologischen Sinne von der Sekundärperiode große Schwierigkeiten entgegen.

Meine weiteren Versuche erstreckten sich auf das Verhalten der Erreger in den stark geschwollenen regionären Drüsen. Ich habe oben die klinischen Bilder bei meinen Versuchstieren eingehend beschrieben. Die klinische Ähnlichkeit mit dem Krankheitsbilde eines syphilitischen Schankers beim Menschen war häufig recht weitgehend, nur daß der Krankheitsprozeß nicht wie bei der Syphilis in Wochen, sondern gleichsam verkürzt in Tagen ablief. Die starke Leistendrüsenschwellung der erkrankten Seite trat in der Regel am Tage nach der deutlichen Ausbildung des Primäraffektes auf und hielt sich nur wenige Tage auf der Höhe, dann schwoll das Drüsenpaket meist schnell wieder ab. Die Erregerbefunde waren in diesem Stadium folgende:



Im Primäraffekt reichlich Trypanosomen, in der Punktionsflüssigkeit der Drüse ebenfalls sehr reichliche Erreger und im Blut meist nur vereinzelte.

Da ein ähnliches Krankheitsbild im Verlauf der Syphilis besonders häufig den Arzt vor praktische Fragen der Therapie stellt, hielt ich es für zweckmäßig zu untersuchen, ob diese sogenannten Spätfälle der primären Trypanosomiasis, wo also schon die regionären Drüsen und auch das kreisende Blut als infiziert angenommen werden müssen, ob dieses Stadium zunächst biologisch noch als Primär anzusehen ist, oder ob man es bereits der sekundären generalisierten Erkrankung zuzurechnen hat.

Um diese Frage zur Entscheidung zu bringen, wurden bei derartigen Tieren auf der Höhe der Drüsenschwellung die verschiedenen Erregerstämme aus dem Primäraffekt, den regionären Drüsen und aus dem Blute gleichzeitig herausgezüchtet. Sie wurden auf Mäusen weitergezüchtet und dann einerseits mit dem Ausgangsstamm und andererseits mit einem Rezidivstamm bezüglich ihres Verhaltens gegenüber einem Immunserum verglichen, welches gegen den Ausgangsstamm gerichtet war. Ich lasse das Protokoll eines solchen Versuches hier folgen:

K. 87 (graubrauner Bock).

Datum	Befund	Tryp. Blut	Tryp. lokal
7. XI.	Infektion am Hodensack links subcutan mit kleiner Quaddel.		
8. XI.	Reizlos	—	—
9. XI.	Kleine Infiltration an der Infektionsstelle . . .	—	—
10. XI.	Deutliches umschriebenes Infiltrat, mattblaurot	—	+ w.
11. XI.	Infiltrat wesentlich vergrößert, Oberfläche gespannt, leicht platzend, z. T. hämorrhagisch, beginnende Drüsenschwellung	+ sehr wenig	+ +
12. XI.	Wohlumschriebener, ziemlich praller Schanker. Die Leistendrüsen l. hart, stark geschwollen, durch die Haut deutlich sichtbar. Man fühlt zwei isolierte Drüsen, ohne entzündliche Beteiligung des umliegenden Gewebes	+	+ + +
	Excision des P. A. u. der Drüse. Von beiden Gewebsstücken wird eine Verreibung in Kochsalz hergestellt, und mit der Flüssigkeit je eine Maus intraperitoneal infiziert. Ebenso wird eine Maus mit dem Blute des Kaninchens intraperitoneal gespritzt.		



Die drei infizierten Mäuse erkrankten am 2. Tage mit spärlichen Erregern im Blut. Am Tage darauf sind die Erreger reichlich im Blute vorhanden, und es wird nun der biologische Versuch folgendermaßen angesetzt:

Geprüft werden folgende Stämme:

1. Ausgangsstamm,
2. Stamm aus dem P. A.,
3. Stamm aus der Drüse,
4. Stamm aus dem Blut,
5. Serumfester Rezidivstamm (aus dem Blute eines anderen Kaninchens im Spätstadium.)

Von jedem Stamm wird eine Blutaufschwemmung hergestellt, welche in jedem Gesichtsfeld massenhaft Trypanosomen enthält. Von dieser Aufschwemmung werden je 0,5 ccm mit 1,0, 0,5, 0,25, 0,125 Immunserum in vitro eine Viertelstunde zusammengebracht. Als Immunserum dient das Serum eines Kaninchens im Spätstadium der Erkrankung. Das Serum wurde am Tage vorher gewonnen und im Eisschrank aufbewahrt. Wie die Kontrolle auswies, war das Serum nicht mehr infektiös. Nach $^1/_4$stündigem Verweilen der Gemische im Reagensglas wurde aus jedem Glase eine Maus intraperitoneal mit 0,5 ccm des Gemisches infiziert. Für jeden Stamm wurde außerdem eine Kontrollmaus mit 0,5 einer Trypanosomenausschwemmung infiziert, welche ohne Serumbeimischung ebenfalls eine Viertelstunde im Reagensglas verweilt hatte.

Die Tabelle (siehe S. 354/55) gibt über den Versuchsverlauf Auskunft.

Es zeigte sich also, daß nur der Sekundärstamm, der ein serumfester Rezidivstamm war, von den im Immunserum enthaltenen Antikörpern nicht geschädigt wurde. Sämtliche Mäuse erlagen innerhalb weniger Tage der Infektion. Im Gegensatz dazu verhielten sich der Stamm aus dem P. A., der Stamm aus der Drüse und auch der Stamm aus dem Blute ebenso wie der Ausgangsstamm.

Der geringfügigen Abweichung bei dem Stamm aus der Drüse möchte ich keine allzu große Bedeutung beilegen. Es wirkten hier die niedrigen Konzentrationen des Immunserums zwar nicht infektionsverhindernd, aber doch stark verzögernd. In anderen Versuchsreihen war ein Unterschied des Drüsenstammes gegenüber dem Ausgangsstamm nicht festzustellen.

Wir sind demnach auf diesem Wege zu der Erkenntnis gelangt, daß wir sowohl die erste Inkubationsperiode (gleichgültig ob dabei bereits Erreger vor der Ausbildung des P. A. in der Blutbahn kreisen), daß wir ferner auch P. A. mit starker regionärer Drüsenschwellung und **kreisenden Erregern im** Blute in biologischem Sinne dem ersten Krankheitsstadium zuzurechnen haben. Der Charakter der Erreger, welche alle jene Erscheinungen bedingen, ist der des **Ausgangsstammes.**

Erst jenseits dieses Stadiums beginnt die Sekundärperiode mit der Ausbildung des serumfesten Rezidivstammes, welcher die Generalisation mit den überall auftretenden entzündlichen Gewebsreaktionen folgt.





	Ausgangsstamm				Stamm aus P. A.				Stamm aus Drüse				Stamm aus Blut			
	1,0	0,5	0,25	0,125	1,0	0,5	0,25	0,125	1,0	0,5	0,25	0,125	1,0	0,5	0,25	0,125
1. Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2. ,,	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3. ,,	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4. ,,	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
5. ,,	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+++	—	—	—	—
6. ,,	—	—	—	—	—	—	—	—		—	+++	tot	—	—	—	—
7. ,,	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	tot		—	—	—	—
8. ,,	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—
9. ,,	—	—	—	—	—		—	—	—	—			—	—	—	—
10. ,,	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—
11. ,,	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—
12. ,,	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—

Für die Syphilis hat Wassermann vor einiger Zeit besonders eindringlich auf die Wichtigkeit dieses Zeitpunktes hingewiesen. Die klinischen Erfahrungen bei der Therapie frischer Syphilisfälle drängen immer mehr zu einer möglichst exakten Abgrenzung des Krankheitsstadiums, welches der Arzt im gegebenen Augenblick vor sich hat. Wassermann hat z. T. Widerspruch gefunden, als er den mit P. A. behafteten Menschen als „Spirochätenträger" bezeichnete und das sekundäre Krankheitsstadium durch die Ausbildung der „Gewebsspirochäte" charakterisierte[1]). In der Tat mußte eine solche Auffassung z. T. als unbegründet erscheinen, wenn man aus den Befunden Neissers wußte, daß bei Affen schon vom 11. Tage nach der Infektion an die Organe und das Blut virulente Erreger enthalten können, auch vor Ausbildung irgendwelcher Primärerscheinungen. Jene Versuchsergebnisse haben in der Frage der Excision des P. A. eine große Rolle gespielt. Wenn man sich vorstellte, daß der P. A. eine ausschließlich lokale Spirochätenaffektion darstellte, so lag in der Tat der Gedanke sehr nahe, durch eine operative Entfernung dieser Brutstätte einer weiteren Miterkrankung des Körpers vorzubeugen. Es war aber klar, daß alle diese Erwägungen gegenstandslos werden mußten, wenn man schon vor der Ausbildung eines P. A. mit der Invasion von Spirochäten in den Körper rechnen mußte. Und das war es denn auch, was Wassermann entgegengehalten wurde.

Es kommt hinzu, daß auch in der Pathologie der menschlichen Syphilis analoge Beobachtungen bereits vorliegen. Ich hebe aus der

[1]) Auf die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion soll in diesem Zusammenhange nicht näher eingegangen werden. Ihre Beziehungen zu den hier erörterten Immunitätsvorgängen sind nur indirekte und deren Verquickung mit den vorliegenden Untersuchungen würde das Gesamtbild in unerwünschter Weise trüben. Es müßte z. B. zunächst die Frage geklärt werden, ob nicht auch die „metastasierten" Erreger eine positive WaR. hervorbringen können.



Sekundärstamm				K. P. A.	K. Drüse	K. Blut	K. Ausgang	K. Sek. St.	Immunserum allein
1,0	0,5	0,25	0,125						
—	—	+ w.	+	+	+	+	+	+	—
+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—
++	++	+++	tot	tot	tot	tot	tot	tot	—
+++	+++	tot							—
tot	tot								—
									—
									—
									—
									—
									—
									—
									—

zahlreichen Literatur über diesen Punkt besonders 2 Mitteilungen von Reiss hervor.

In dem 1. Falle handelte es sich um einen jungen Mann, welcher nachmittags 4 Uhr mit einer Prostituierten verkehrt hatte, welche nachweislich sekundär syphilitisch war. Um 9 Uhr abends wurde von Reiss eine kleine schrotkorngroße Exkoriation am Bändchen breit im Gesunden exstirpiert. Gleichwohl erkrankte der junge Mann 59 Tage nach der Excision an einem makulo-papulösen Syphilid.

Ein 2. Fall ist vielleicht noch einwandfreier. — Eine gesunde Gravide wird von ihrem an primärer Syphilis leidenden Mann $1^1/_2$ Monat vor der Entbindung syphilitisch infiziert. Die Initialsklerose wird 5 Wochen vor der Entbindung beobachtet. Das Kind wird zunächst ohne Erscheinungen von Syphilis geboren. 2 Wochen später tritt bei dem Kinde ein Exanthem auf und erst 4 Wochen nach der Geburt bei der Mutter die erste Roseola.

Es läßt sich bei der Krankengeschichte nicht daran zweifeln, daß hier die Infektion des Kindes ausging von Krankheitserregern, welche vom P. A. aus noch vor Eintritt der Generalisierung bei der Mutter in die Blutbahn gelangt waren.

Neisser allerdings hatte bereits erkannt, daß doch ein wesentlicher Unterschied zwischen dieser „Metastasierung der Erreger" und der „konstitutionellen biologischen Einwirkung auf die Gewebe und Zellen besteht". Neisser unterscheidet aus diesem Grunde zwischen „klinischer Inkubation" und „biologischer Inkubation". Erstere wird von der Infektion bis zum P. A. gerechnet, die letztere von der Infektion bis zum Eintritt der Gewebsreaktionen, welche man als sekundär bezeichnet.

Wenn wir es unternehmen wollen bei der recht weitgehenden klinischen Übereinstimmung zwischen primärer und sekundärer Trypanosomiasis einerseits und den entsprechenden Krankheitsstadien der Syphilis andererseits auch die Anschauungen über die Immunitätsvorgänge von dem einen Krankheitsbild auf das andere zu übertragen, so ist es dabei nötig, etwas näher auf die bisher herrschenden Anschauungen von den Immunitätsvorgängen bei der Syphilis einzugehen. Trotz aller Fortschritte auf therapeutischem Gebiete sind wir in der Erkennt-

nis der biologischen Zusammenhänge des Syphilisablaufes in den letzten Jahren nicht wesentlich über die von Neisser s. Zt. auf Grund seiner Java-Untersuchungen aufgestellten Grundsätze hinausgekommen.

Ich folge den Ansichten Neissers, wenn ich es für notwendig halte, daß man von den „Immunitätsvorgängen" in engerem Sinne den ganzen Fragenkomplex trennt, welcher mit der „Gewebsallergie" zusammenhängt. Eine Verbindung der beiden Gruppen von Vorgängen, wie sie Jendrassik vorzunehmen scheint, kann das Problem nur verwirren. Unter Allergie versteht Neisser nach dem Vorgehen von Pirquet die Umstimmung der Gewebe. Diese ist die Ursache dafür, daß die Haut eines syphilitischen Organismus auf neue endogene oder exogene Spirochäteninvasion oder aber auf Spirochätentoxine und Extrakte, wie Luetin, Pallidin immer mit der dem Krankheitsstadium entsprechenden Efflorescenz (Papeln oder Gumma) reagiert. Ein Zusammenhang dieser Reaktionsfähigkeit des Gewebes mit der von mir vermuteten Antikörper- und Rezidivstammbildung müßte erst noch erwiesen werden[1]).

Die Umstimmungsfrage auch an meinem Paradigma experimentell zu bearbeiten, wird große Schwierigkeiten machen. Die Kaninchentrypanosomiasis stimmt zwar im ersten Stadium, ferner in dem Übergang zum Sekundärstadium und schließlich auch noch mit den ersten Erscheinungen der generalisierten Syphilis weitgehend überein. Anders wird die Sache jedoch im weiteren Verlaufe der Erkrankung. Die Trypanosomiasis ist für das Kaninchen eine stets tödlich verlaufende, wenn auch chronische Erkrankung. Sie bildet im späteren Verlaufe keine Intervalle, in welchem Krankheitserscheinungen fehlen, wie das bei der Syphilis latens der Fall ist. Dies scheint nach den Untersuchungen von Ritz darin seinen Grund zu haben, daß sich eine große Zahl von Rezidiven in mannigfachem Durcheinander entwicklen, so daß ein kontinuierliches Krankheitsbild sich ergibt. Es ist möglich, daß solche erscheinungsfreie Intervalle und relativ einfachere Rezidivverhältnisse sich ergeben, wenn wir ähnlich, wie es Ritz bei seinen Mäuseversuchen tat, dem Organismus mit unterheilenden Dosen Salvarsan zur Hilfe kommen. Möglich ist auch, daß sich dann Erscheinungen einstellen, welche wir mit tertiären Produkten der Syphilis vergleichen können.

Einstweilen fassen wir also unter Immunitätsvorgängen bei Syphilis zunächst nur die Tatsachen zusammen, welche

[1]) Wieweit bereits die Gewebsreaktion des Primäraffektes als ein allergisches Phänomen aufzufassen ist (E. Hoffmann, Matzenauer), soll hier nicht näher untersucht werden. Es ist das ein Teil jenes Fragenkomplexes nach den Vorgängen im Primäraffekt überhaupt, welcher einer gründlichen experimentellen Durcharbeitung bedarf.

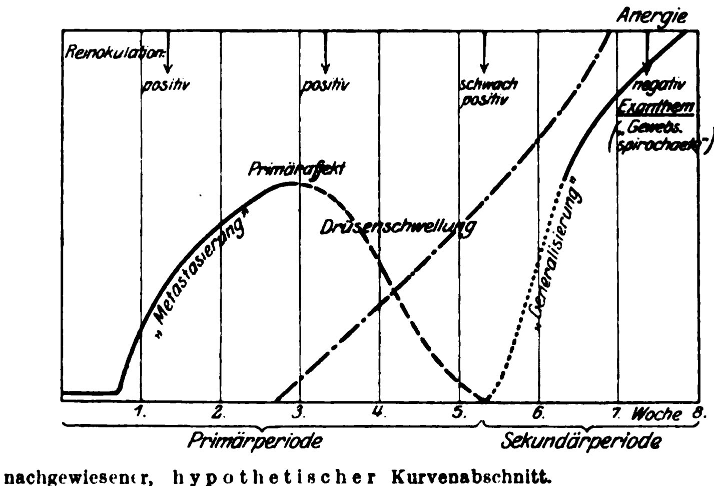


mit der Unempfänglichkeit syphilitischer Individuen gegen erneute Infektion zusammenhängen. Dabei ergibt sich ein viel einfacheres Bild.

Klinik und Tierversuch haben im wesentlichen übereinstimmend folgende Tatsachen ergeben (Tafel 5):

Nach dem Eintritt des Virus in den Organismus bleibt zunächst die Empfänglichkeit für weitere Infektionen voll erhalten. (Klinisch: zahlreiche Erfahrungen über multiple P. A., Abklatschinfektionen vom P. A. des Penis am Scrotum und am Oberschenkel. Experimentell: Finger und Landsteiner, Kraus und Volk, Metschnikoff und Roux und vor allem Neisser und Bruck.)

Tafel 5.



nachgewiesener, hypothetischer Kurvenabschnitt.

- - - - - - ······················ Ausgangsstamm (Primärstamm);
- - — — — — — — — — — Sekundärstamm (serumfest);
—·—·—·—·—·—·—· Antikörperkurv = zunehmende „Anergie".

Je näher der Zeitpunkt der Generalisierung rückt, desto unvollständiger bilden sich diese Reinokulationsprodukte aus (Finger und Landsteiner).

Mit der Generalisierung tritt „Anergie" ein, d. h. Unempfänglichkeit für eine neue Infektion.

Die Erregerbefunde im Blut kann man nach den oben erwähnten Impfversuchen an Affen und den klinischen Erfahrungen mit der Excision des P. A. sich so vorstellen, wie in der Kurve dargestellt ist.

Schon bald nach der Infektion treten Erreger aus dem P. A. in die Drüsen und ins Blut über. Trotzdem beobachtet man in diesem Stadium keine Gewebsreaktion außerhalb des P. A. Erst im Augenblick der Generalisation sehen wir das Exanthem auftreten.

Vergleichen wir die Tafel 5, welche die Erscheinungen bei der Syphilis, soweit sie sichergestellt sind, in durchlaufenden Linien enthält, mit der Tafel 2, wie sie experimentell bei der Trypanosomiasis gefunden wurde, so scheint es uns zum mindesten als Arbeitshypothese berechtigt, sich die Vorgänge auch bei der Syphilis so vorzustellen, wie sie die punktierten Linien in der Kurve angeben.

Eine solche Hypothese zwingt allerdings dazu, die Vorstellung Neissers aufzugeben, daß die metastasierten Erreger ohne Veränderung später die Erscheinungen der Generalisation verursachen. Neisser nahm an, daß während der biologischen Inkubation unter dem Einfluß der unverändert bleibenden Spirochäten sich eine Umstimmung des Gewebes und damit gleichzeitig die Unempfänglichkeit der Haut gegen Superinfektionen, die sogenannte Anergie ausgebildet hat. Er lehnte die Vorstellung, daß sich im Serum Syphilitischer Antikörper befinden, als jeder tatsächlichen Unterlage entbehrend ab. Höchstens wollte er den Transport derjenigen Stoffe durch das Blut zugeben, welche durch ihre Speicherung in der Haut die Anergie verursachen.

Es ist zuzugeben, daß bisher ein exakter experimenteller Beweis für solche Antikörper bei der Syphilis nicht erbracht worden ist. Klinisch allerdings glaube ich doch, daß gewisse Erscheinungen bei hereditär syphilitischen Kindern, deren Mütter mit Salvarsan behandelt wurden, nur so gedeutet werden können, daß irgendwelche Antikörper dabei eine Rolle spielen. Ich werde weiter unten darauf noch zurückkommen. Ein Gegenbeweis gegen die Existenz solcher Antikörper ist allerdings auch nicht geführt worden.

Neisser hebt zwar hervor, daß er durch Behandlung geheilte, syphilitische Affen unmittelbar nach der Heilung wieder infizieren konnte (7—19 Tage nach der letzten Behandlung). Er meint auf Grund dieser Erfahrungen ein „eingeschobenes Stadium relativer Immunität" ausschließen zu können, wie es Schilling bei trypanosomenkranken Tieren nach Heilung durch Arsenophenylglycin festgestellt hat. Ich möchte dem aber doch entgegenhalten, daß ich auch Tiere mit Trypanosomenschanker bereits 10 Tage nach der Sterilisation durch Salvarsaninjektion wieder örtlich reinfizieren konnte. Der dabei auftretende P. A. unterschied sich in nichts von dem üblichen Verlauf.

Bei anderen Tieren allerdings machte das Schwierigkeiten. Die Infektion ging so kurze Zeit nach der Heilung entweder verspätet oder gar nicht an. Ich glaube, daß das im wesentlichen davon abhängen wird, in welcher Menge beim Einsetzen der Therapie bereits Erreger „metastasiert" sind. Braun und Teichmann u. a. haben bei der Trypanosomiasis nachgewiesen, daß abgetötete



Erreger Antikörperbildung auslösen. Dabei spielen selbstverständlich quantitative Verhältnisse eine Rolle. Ich konnte mich bei ähnlichen Versuchen an Mäusen davon überzeugen, daß eine Aufschwemmung mit Salvarsan abgetöteter Trypanosomen in kleinen Mengen praktisch in dieser Richtung unwirksam ist, daß dagegen größere Mengen genügend Antikörper hervorbringen, um das Tier vor einer Infektion zu schützen.

Auf die Syphilis übertragen würde das also lauten: *Heile ich einen syphiliskranken Affen, so werde ich keine Antikörper nachweisen können, wenn es sich um ein früh primäres Tier handelt, mit wenig Spirochätenmetastasierung. Die Antikörper können jedoch nachweisbar werden, wenn bei geeigneter Versuchsanordnung entweder die reichliche Metastasierung oder aber die Generalisierung abgewartet wird.* Ähnliche Einwände lassen sich gegen alle die zahllosen Versuche machen, welche von vielen Autoren angestellt wurden mit dem Ziele, *eine aktive oder passive Immunisierung bei Menschen gegenüber der Spirochaeta pallida* zu erreichen. Alle diese Experimente haben bisher unsere Vorstellungen bezüglich des Vorkommens freier Antikörper in ablehnendem Sinne beeinflußt. Nach dem oben Gesagten aber und vor allem aus der weitgehenden Übereinstimmung der beiden oben mitgeteilten Kurven bedürfen sie sämtlich nach meinem Dafürhalten der Nachprüfung. Und zwar müßte das in einer systematisch aufgebauten Versuchsreihe nach dem Muster der Trypanosomenversuche geschehen.

Bei solchen Bestrebungen müßte man vor allem den einen *Grundsatz aus dem Trypanosomenparadigma ableiten, daß jeder Erregerstamm selbstverständlich nur von den* **gegen ihn** *gebildeten Antistoffen beeinflußt werden kann.* Ein Stamm A veranlaßt die Bildung der Antikörpers *a* und bildet dann eine Garbe von nur gegen diesen Antikörper *a* festen Rezidivstämmen. Ein Stamm *B* bildet ebenso seine Antikörper und serumfesten Rezidivstämme. Damit ist aber noch nicht gesagt und auch noch nicht zu erwarten, daß nun Stamm *A* von dem Antikörper *b* beeinflußt wird. Das heißt, bei jeder Versuchsreihe, welche auf solchen Analogien aufgebaut ist, dürfte *stets nur ein Ausgangsstamm verwendet und* **nur dessen** *Rezidivstämme und Immunserum geprüft werden.* Dieser Forderung sind alle bisherigen Versuche nicht gerecht worden. Meist wurde syphilisempfängliches und nicht empfängliches Tiermaterial mit Spirochätenmaterial von Affen und Kaninchen, ferner Blutserum oder desgl. irgendeines sekundärsyphilitischen Menschen zusammen verwendet. Als Testmaterial dienten dann außerdem noch Spirochäten, welche aus P. A. oder Papeln vom Kaninchen, Papeln oder Kondylomen vom Menschen entnommen wurden. Man konnte

billigerweise niemals erwarten, daß bei so wahllosen Kombinationen von Spirochätengemischen mit den verschiedensten mutmaßlichen Antikörpern jemals zufällig die aufeinander passenden zusammen trafen. Aus einem Gemisch von Spirochätenstämmen, wie sie jede syphilitische Infektion möglicherweise darstellt, müßten z. B. zum Verhindern der Infektion sämtliche Einzelstämme durch ihren passenden Antikörper paralysiert werden. Fehlt auch nur für einen Stamm aus dem Gemisch der passende Antikörper, so muß die Infektion angehen genau so wie wenn überhaupt keine Antikörper vorhanden gewesen wären.

Diese Erwägungen zeigen in wie geradezu hoffnungsloser Weise sich die Verhältnisse in der Praxis komplizieren können. Gleichwohl bin ich überzeugt, daß man auf dem Wege des Experiments auch an diese schwireigen Fragen herankommen kann.

Grundforderung für alle derartige Versuche ist also ein Spirochätenstamm, welcher dauernd als primärer Stamm weiter gezüchtet wird und mit einiger Sicherheit zur Generalisierung führt. Bei unseren Trypanosomenstämmen sind diese Bedingungen erfüllt und das ist der Grund, weshalb zunächst die weitere Arbeit an dem Beispiel der Trypanosomiasis geleistet werden muß. Möglich ist auch, daß der kürzlich von Kolle beschriebene Spirochätenstamm, welcher Coitusinfektionen und in der Mehrzahl der Fälle Sekundärerscheinungen hervorruft, für die experimentelle Forschung einen riesigen Fortschritt bedeutet. Ermunternd scheint mir von allen Syphilisexperimenten bisher nur ein Versuch von Metschnikoff zu sein. Derselbe spritzte einen von seiner Syphilis geheilten Affen wiederholt mit Serum eines sekundärsypilitischen Menschen. Brachte er später Spirochätenmaterial seines Laboratoriumsstammes mit dem Serum dieses Affen in vitro zusammen, so konnte er mit dem Gemisch nicht mehr infizieren. Ich glaube den Versuch so auffassen zu müssen, daß hier in der Tat einmal der Antikörper mit dem zu ihm passenden Spirochätenstamm zusammengebracht worden war. Die Serumübertragungen von dem syphilitischen Menschen auf den Affen hätten wahrscheinlich zum Gelingen des Versuches auch unterbleiben können. Der mit dem Laboratoriumsstamm infizierte Affe bildete nach der Heilung gegen diesen Stamm Antikörper. Und diese wirkten in vitro auf den Laboratoriumsstamm infektionsverhindernd.

Allen diesen Erwägungen widersprechen auch alle jene Versuche nicht, welche von Ossola und Truffi, ferner von Uhlenhut und Mulzer und Tomascezwski veröffentlich wurden.

Während nämlich Ossola und Truffi Kaninchen, welche sie scrotal infiziert hatten, in der Mehrzahl der Fälle nicht wieder infi-



zieren konnten, konstatierten Uhlenhut und Mulzer, daß in der Regel die 2. Infektion doch wieder haftete. Bruck weist dem gegenüber mit Recht darauf hin, daß es in diesen Fällen die fehlende Durchseuchung gewesen sein muß, welche die Tiere noch empfänglich sein ließ. Tomasczewski und auch Pürkhauer konnten Kaninchen mit ausgebildeter Hornhautinfektion der einen Seite auf der gesunden Seite corneal oder auch scrotal wieder infizieren. Auch hier wieder nur ein Beweis, daß die Allgemeininfektion vom P. A. nicht eingetreten war.

Ich bin der Überzeugung, daß sich bei richtiger Versuchsanordnung bez. der Rezidivbildung bei der Syphilis ein analoges Verhalten wie bei der Trypanosomiasis wird nachweisen lassen.

Übrigens ist eine solche Auffassung der Vorgänge bei der Syphilis keinesfalls neu. Vor allem Levaditi hat sich für eine derartige Erklärung eingesetzt. Er fand jedoch Widerspruch, weil sich eben der Antikörpernachweis mit der bisher geübten Versuchstechnik nicht erbringen ließ.

Ich stelle im folgenden noch einmal zusammenfassend nebeneinander, was bei Trypanosomiasis und Syphilis experimentell und klinisch als feststehend gelten muß. Dabei sollen im Druck hervorgehoben werden bei der Syphilis diejenigen Sätze, welche nach meiner Meinung der Ergänzung auf dem Wege des Analogieschlusses zugänglich sein könnten. Auf der Seite der Trypanosomiasis werden diese Ergänzungen ebenfalls hervorgehoben.

Trypanosomiasis.	Syphilis.
1. Durch intakte Schleimhaut keine Infektion, kleine Läsionen lassen den Erreger eintreten.	1. Durch intakte Schleimhaut keine Infektion, kleine Läsionen lassen den Erreger eintreten.
2. Nur bei starker Lokalinfektion sofort Allgemeininfektion ohne P. A. (Trypanosomiasis d'emblée).	2. In seltenen Fällen auf unbekanntem Wege sofort Allgemeininfektion ohne P. A. (Syphilis d'emblée).
3. Zuweilen schon vor dem P. A. Metastasierung von Erregern in die Blutbahn (Blut und Organe infektiös).	3. Zuweilen schon vor dem P. A. Metastasierung von Erregern in die Blutbahn (Blut und Organe infektiös).
4. An der Stelle der Infektion nach bestimmter Inkubation lokale massenhafte Vermehrung der Erreger mit Ausbildung eines lokalen Entzündungsherdes an umschriebener Stelle. „Primäraffekt".	4. An der Stelle der Infektion nach bestimmter Inkubation lokale massenhafte Vermehrung der Erreger mit Ausbildung eines lokalen Entzündungsherdes an umschriebener Stelle. „Primäraffekt".



5. Vom P. A. aus Invasion in die regionären Drüsen. Harte indolente Bubonen, ohne Beteiligung des umgebenden Gewebes. Bei Punktion der Drüsen reichlich Erreger. Meist auch Erreger im Blut.

6. Die Erreger im P. A., Drüse und Blut *sind Angehörige des Ausgangsstammes (primärer Erregerstamm)*. Sie treten mit den Geweben außerhalb des Primäraffektes nicht nachweisbar in Reaktion.

7. Während dieser Vorgänge haften Superinfektionen. Entsprechend dem allmählichen *Ansteigen der Antikörperkurve* nehmen jedoch die lokalen Erscheinungen an den Infektionsstellen progressiv ab, je mehr man sich der Sekundärperiode nähert (zunehmende „Anergie").

8. *Wenige Tage nach der Infektion allmählich ansteigende Antikörperbildung, welche im Blutserum frei nachweisbar sind.*

9. *Dieser humoralen Umstimmung des Körpers folgt die Mutation des Erregerstammes (Nutriceptorschwund, atreptische Immunität Ehrlich).*

10. *Die mutierten Erreger greifen nunmehr hemmungslos die Gewebe an und bedingen so die Reaktion des Gewebes (Schwellung, Entzündung, Rötung der Haut).* **„Generalisierung".**

11. Superinfektionen haften im Sekundärstadium nicht mehr. (Anergie).

5. Vom P. A. aus Invasion in die regionären Drüsen. Harte indolente Bubonen, ohne Beteiligung des umgebenden Gewebes. Bei Punktion der Drüsen reichlich Erreger. Meist auch Erreger im Blut.

6. Die Erreger im P. A., Drüse und Blut *in diesem Stadium sind unbekannter biologischer Natur*. Sie treten mit den Geweben außerhalb des Primäraffekts nicht nachweisbar in Reaktion.

7. Während dieser Vorgänge haften Superinfektionen. Entsprechend der allmählichen *„Umstimmung" des Körpers* nehmen jedoch die lokalen Erscheinungen an den Infektionsstellen progressiv ab, je mehr man sich der Sekundärperiode nähert (zunehmende „Anergie").

8. *Antikörperbildung bisher nicht nachgewiesen. Ihr freies Vorhandensein im Blut meist abgelehnt.*

9. *„Innerhalb der ‚biologischen Inkubation' findet eine Umstimmung der Gewebe statt, ohne Veränderung der Erreger."* (Neisser.)

10. *Nach der biologischen Inkubation tritt mit der Aussaat der Erreger das Exanthem auf.* **„Generalisierung".**

11. Superinfektionen haften im Sekundärstadium nicht mehr. (Anergie).

12. Nach medikamentöser Heilung nach kurzer Zeit wieder Empfänglichkeit (Reinfektionsmöglichkeit).	12. Nach medikamentöser Heilung nach kurzer Zeit wieder Empfänglichkeit (Reinfektionsmöglichkeit).

Ich habe oben den Nachweis geführt, daß eine scharfe biologische Grenze zwischen Primärperiode und Sekundärperiode bei der Trypanosomiasis besteht. Im Hinblick auf die praktische Bedeutung dieser ganzen Frage bei der Syphilis prüfte ich nun weiter, wieweit auch **therapeutisch** eine solche Abgrenzung berechtigt ist.

Nach den Erfahrungen der Syphilistherapie muß eine viel größere Schwierigkeit der Heilung in der Sekundärperiode, verglichen mit der Primärperiode bestehen. Die klinische Erprobung des Salvarsans hat uns hier die Verhältnisse viel klarer erkennen lassen, als das früher bei der Hg-Behandlung möglich war. Die hochgespannten Erwartungen, welche s. Z. bei der Entdeckung des Salvarsans von Ehrlich auf Grund der Tierversuche mit Recht gehegt wurden, haben sich im Laufe der Jahre leider nur z. T. erfüllt. Die von Ehrlich angestrebte Therapia sterilisans magna, welche im Tierversuch ebenso wie auch in der menschlichen Therapie bei Recurrens und Frambösie zur Tatsache geworden sind, scheint bei der sekundären Syphilis oft nicht erreichbar zu sein. Rezidive stellten sich ein und so ist es gekommen, daß die Gegner des Mittels mit einem Schein des Rechtes von einem „Fiasko der Salvarsan-Therapie" sprechen konnten.

Die Grundlage für die erhofften Erfolge bildeten die Versuchsergebnisse, welche an Schankerkaninchen, also an primär infiziertem Tiermaterial gewonnen wurden. Hier wurde als sicher auf einen Schlag sterilisierende Dosis 0,01 bis 0,015 pro Kilogramm von Hata ermittelt. Damit schien in der Tat das Ziel auch beim Menschen erreichbar zu sein. Setzte man ähnliche Verhältnisse voraus, so mußte für einen 60—70 Kilogramm schweren Menschen die einmalige Applikation von 0,6 bis 0,7 genügen, um die Sterilisation durchzuführen. Unzweifelhaft ist das erwartete Ergebnis in einer ganzen Anzahl von Fällen damals mit einer einzigen Injektion erreicht worden. Ich selbst kenne aus meiner damaligen Tätigkeit an der von Schreiber geleiteten Abteilung eine ganze Reihe von Fällen, welche nach einmaliger Injektion jetzt schon 10 Jahre rezidivfrei und serologisch negativ geblieben sind. Das waren jedoch alles früh in Behandlung gekommene primäre Fälle. Je länger man jedoch Erfahrungen sammelte, desto mehr wurde es offenbar, daß der sekundär durchseuchte Körper der Therapie ganz erheblich größere Schwierigkeiten entgegenstellt.

Diese Verhältnisse einmal zahlenmäßig exakt zu klären und dabei gleichzeitig das möglicherweise vorhandene



Zusammenfallen der biologischen Grenze mit der Verschiedenheit der therapeutischen Beeinflußbarkeit beider Krankheitsperioden festzustellen, war das Ziel der nachfolgenden Versuche.

Es wurde eine ganze Reihe von Kaninchen auf die oben beschriebene Art mit einer Trypanosomenaufschwemmung lokal infiziert und nun im Verlauf der verschiedenen Stadien einer einmaligen[1]) Salvarsaninjektion unterworfen.

Dabei wurden 4 verschiedene Gruppen von Tieren unterschieden.

Gruppe 1. Frühprimär infizierte Tiere. Hier wurden Tiere behandelt, welche lokal einen eben beginnenden P. A. mit reichlichen Erregern im Reizserum aufwiesen, jedoch mikroskopisch weder Erreger in der Blutbahn noch Drüsenschwellung zeigten.

Gruppe 2. Spätprimär infizierte Tiere. Bei diesen wurde die volle Ausbildung des P. A. abgewartet, welcher dann von starker Drüsenschwellung und Metastasierung der Erreger in die Blutbahn begleitet war. (Erreger im P. A., Drüse und Blut — Ausgangsstamm.)

Gruppe 3. Übergangsfälle von 1. zur 2. Krankheitsperiode. Diese Gruppe umfaßt Tiere, bei denen P. A. und Drüsenschwellung bereits in Rückbildung begriffen waren und deren Blutparasiten bereits serumfest geworden waren, ohne, daß es jedoch noch zu nachweisbaren lokalen, d. h. sekundären Gewebsreaktionen gekommen wäre.

Gruppe 4. Sekundär infizierte Tiere. Starke Ausbildung der schweren Allgemeinerscheinungen, Hautschwellungen usw. Im Blute serumfester Rezidivstamm.

Ich verwendete zu allen Versuchen Altsalvarsan. Die Injektion erfolgte stets intravenös in 1 proz. Lösung in die Ohrvene. Die Menge wurde stets auf das Körpergewicht genau berechnet.

Die Feststellung der Heilung erfolgte durch Organverimpfung. Nach der Entblutung der Tiere wurden Emulsionen von Milz, Knochenmark, Leber usw. hergestellt und damit Ratten intraperitoneal infiziert. Anfängliche Versuche, die Heilung bei den Tieren des ersten Stadiums durch lokale Reinfektion festzustellen, scheiterten an der Schutzstoffbildung, welche von den abgetöteten metastasierten Erregern ausging.

Ich gebe zunächst im folgenden die verkürzten Versuchsaufzeichnungen der einzelnen Tiere und stelle dann die Versuchsergebnisse in einer Tafel zusammen.

[1]) Alle im folgenden mitgeteilten Ergebnisse beziehen sich auf einmalige Injektionen. Für die mehrmalige Injektion gelten möglicherweise ganz andere Zahlenverhältnisse. Eine Ausdehnung meiner Versuche auf die verschiedenen Möglichkeiten würde Versuchsreihen voraussetzen, die zur Zeit an der Schwierigkeit der Tierbeschaffung scheitern mußten.



I. Gruppe.

Beginnender P.A., keine Drüsen.

1. K. 72a.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
7. XI.	Infektion subconjunctival rechts.		
8. XI.	Fast o. B. Etwas Gefäßinjektion.		
10. XI.	Starke Schwellung der Bindehaut an der Infektionsstelle. Blaurote Verfärbung an umschriebener Stelle . . . . *0,0025 Salv. alk. intravenös pr. kg.*	+	–
11. XI.	Schwellung wesentlich geringer	–	–
18. XI.	Wieder deutliche blaurote Schwellung und starke Gefäßinjektion. **Rezidiv.**		

2. K. 76.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
7. XI.	Infektion subconjunctival rechts.		
8. XI.	Umschriebene blaurote Schwellung. Starke Gefäßinjektion in der Umgebung . . . . *0,005 Altsalvarsan pr. kg. intravenös.*	+ wenig	–
10. XI.	Erscheinungen fast völlig geschwunden		–
12. XI.	Ohne krankhaften Befund	–	–
22. XI.	**Organverimpfung: negativ.**		

3. K. 72.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
21. X.	Infektion subconjunctival rechts.		
23. X.	Außer mäßiger Gefäßinjektion keine krankhaften Erscheinungen	–	–
24. X.	Umschriebenes Infiltrat, blaurot, starke Gefäßinjektion, mäßige Eiterung aus dem Conjunctivalsack . . . . *0,01 Salv. alk. intravenös pr. kg.*	+	–
25. X.	Infiltrat und Rötung geringer, Eiterung besteht noch	–	–
27. X.	Erscheinungen stark zurückgegangen.		
28. X.	Fast normal	–	–
31. X.	o. B.		
7. XI.	**Reinfektion** am linken Auge nach 3 Tagen **positiv.**		

4. K. 73.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
21. X.	Infektion subconjunctival rechts.		
23. X.	Etwas Gefäßinjektion, sonst o. B.	+ s. w.	—
24. X.	Deutliche, ziemlich diffuse Rötung und Schwellung. Eiterung deutlich. Starke Gefäßinjektion . . *0,015 Salv. alk. intravenös pr. kg.*	++	—
25. X.	Schwellung geringer, noch etwas Eiterung . . .	—	—
27. X.	Erscheinungen bis auf mäß. Injektion verschwund	—	—
3. XI.	o. B.		
7. XI.	**Reinjektion** nach 4 Tagen **positiv.**		

II. Gruppe.

Vollausgebildeter P. A., starke Drüsenschwellung, metastasierte Erreger im Blute, Ausgangsstamm.

1. K. 88.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
16. XI.	Infektion rechts subconjunctival.		
18. XI.	Umschriebenes blaurotes Infiltr. m. Gefäßinjektion	+ w.	—
24. XI.	Starke Schwellung und Injektion. Eiterung aus dem Conjunctivalsack	+	+ s. w.
26. XI.	Schwellung nimmt bereits etwas ab. Sehr starke Eiterung aus dem Bindehautsack . . . . *0,0025 Salv. alk. intravenös pr. kg.*	+	+ w.
28. XI.	Wesentlich gebessert, aber noch stark injiziert	—	—
3. XII.	Auge ohne krankhafte Veränderungen. Tier sonst glatt, keine Allgemeinerscheinungen . . . . . **Organverimpfung: positiv.**	—	—

2. K. 74.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
7. XI.	Infektion subconjunctival rechts.		
10. XI.	Stark ausgebildeter Schanker mit starker Eiterung aus dem Bindehautsacke und lebhafter Gefäßinjektion in der Umgebung . . . . *0,005 Salv. alk. intravenös pr. kg.*	++	+wenig
11. XI.	Noch starke Schwellung und Rötung	—	—
13. XI.	Schwellung und Injektion nehmen ab	—	—
15. XI.	Weitere Abnahme der Erscheinungen.		
18. XI.	Fast o. B.	—	—
22. XI.	Ohne krank. Bef. Keine Allgemeinerscheinungen. **Organverimpfung: negativ.**		



3. K. 84.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
27. XI.	Infektion links am Labium majus.		
28. XI.	o. B.	—	—
29. XI.	o. B.	—	—
1. XII.	Umschriebene Schwellung an der Infektionsstelle.		
2. XII.	Schwellung nimmt zu, bleibt aber auf die infizierte Seite beschränkt	+	—
3. XII.	Weitere Zunahme, starke Schwellung der linksseitigen Leistendrüsen . . . . *0,005 Sah. alk. intravenös pr. kg.*	++	+
6. XII.	Schwellg. fast verschw. Drüsen nicht mehr fühlbar	—	—
10. XII.	Völlig abgeheilt. Tier glatt	—	—
14. XII.	**Organverimpfung: negativ.**		

4. K. 73a.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
7. XI.	Infektion am Scrotum links.		
8. XI.	Kleines umschriebenes Infiltrat	—	—
11. XI.	Infiltrat wesentlich vergrößert. Leistendrüsen links stark geschwollen	++	—
12. XI.	Praller Schanker, scharf umschrieben. Drüsen stark geschwollen, deutlich sichtbar. Im Punktionssaft der Drüsen reichlich Trypanosomen *0,01 Salv. alk. intravenös pr. kg.*	+++	+
14. XI.	Reizlos. Schanker heilt ab. Keine Drüsenschwellung mehr	—	—
26. XI.	Glatt. Der Schanker hat sich als Kruste abgestoßen **Organverimpfung: negativ.**	—	—

5. K. 93.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
7. XI.	Infektion subconjunctival rechts		
8. XI.	Kleine blaurote Schwellg., lebhafte Gefäßinjektion	+ w.	—
10. XI.	Schwellung sehr stark, ziemlich starke Eiterung. Sehr starke Gefäßinjektion	++	+ wenig
12. XI.	Schwellung hat weiter zugenommen . . . . . . *0,15 Salv. alk. intravenös pr. kg.*	+	+ wenig
14. XI.	Schwellung geht zurück. Es besteht noch Eiterung aus dem Bindehautsack	—	—
16. XI.	Fast normal	—	—
21. XI.	Keine krankhaften Erscheinungen mehr. Tier glatt **Organverimpfung: negativ.**	—	—

III. Gruppe.

Übergangsfälle von der I. zur II. Krankheitsperiode. P. A. und Drüsen in Rückbildung. Im Blut: serumfester Stamm, keine Gewebsreaktion.

1. K. 103.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
4. XII.	Infektion links am Labium majus.		
6. XII.	o. B.	—	—
7. XII.	Ganz leichte Schwellung	—	—
8. XII.	Die Schankerbildung nimmt zu. Drüsenschwellung links deutlich	+	—
9. XII.	Stark ausgebildeter, hämorrhagisch verfärbter praller Schanker. Drüsenschwellung sehr stark	++	+
10. XII.	Schankerbildung nimmt ab	+ wenig	—
13. XII.	Schanker ist sehr weit zurückgegangen. Drüsenschwellung beseitigt	—	—
15. XII.	Tier glatt. Keine Allgemeinerscheinungen. Schanker im weiteren Zurückgehen	—	+ wenig
	0,005 Salv. alk. intravenös pr. kg.		
17. XII.	Schanker fast abgeheilt	—	—
20. XII.	Geheilt	—	—
24. XII.	An der Stelle des Schankers wieder starke Schwellung **(Rezidiv).**		

2. K. 104.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
4. XII.	Infektion links am Scrotum.		
6. XII.	o. B.	—	—
7. XII.	Leichtes Ödem	—	—
8. XII.	Blaurot verfärbtes, umschriebenes Infiltrat	+	
9. XII.	Gut ausgebildeter Schanker. Beginnende Drüsenschwellung	+	+ wenig
10. XII.	Weiter starke Zunahme des Schankers und der Drüsenschwellung	+++	+ wenig
16. XII.	Schanker schwillt ab, ebenso Drüsen	—	—
18. XII.	Schanker zurückgegangen. Drüsen nicht mehr fühlbar	+ wenig	+
	0,01 Salv. alk. intravenös pr. kg.		
27. XII.	**Organverimpfung: negativ.**		

3. K. 105.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
4. XII.	Infektion am Labium majus links.		
5. XII.	o. B.	—	—
7. XII.	Beginnende umschriebene Schwellung	+ wenig	—
8. XII.	Stärkeres umschriebenes Infiltrat. Beginnende Drüsenschwellung	+	—
9. XII.	Stark ausgebildeter typischer Schanker mit starker Drüsenschwellung	+ + +	+ wenig
10. XII.	Erscheinungen nehmen ab	+ wenig	—
18. XII.	Schanker stark in Rückbildung. Keine Allgemeinerscheinungen	—	+
	0,02 Salv. alk. intravenös pr. kg.		
27. XII.	Glatt	—	—
	Organverimpfung: negativ.		

IV. Gruppe.

Ausgebildete Sekundärperiode. Hautschwellungen, Abmagerung. Im Blute serumfester Rezidivstamm.

1. K. 89.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
16. XI.	Infektion rechts am Scrotum		
20. XI.	Voll ausgebildeter Schanker, mit Drüsenschwellung	+ +	+
26. XI.	Schanker stark in Rückbildung	—	—
3. XII.	An Nase und Ohrwurzel starke Schwellungen. Ebenso am Genitale und After. Fell rauh. Abmagerung	—	+
	0,025 Salv. alk. intravenös pr. kg.		
6. XII.	In Abheilung. Glatt	—	—
13. XII.	Völlig glatt, ohne Krankheitserscheinungen	—	—
	Organverimpfung: positiv.		



2. K. 82.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
3. XI.	Infektion Glans penis.		
5. XI.	Kleine umschriebene blaurote Schwellung. Eiterung aus der Vorhaut	+ s. w.	—
8. XI.	Starke Schankerbildung, mit großen, harten Leistendrüsen	++	+ wenig
12. XI.	Lokale Erscheinungen im Zurückgehen	—	—
1. XII.	Starke Schwellungen an Nase, Ohrwurzeln, Genitale und After. Allgemeinzustand stark gestört. Hochgradige Abmagerung	—	+
3. XII.	*0,027 Salv. alk. intravenös pr. kg.*		
9. XII.	Allgemeinzustand wesentlich gebessert	—	—
13. XII.	Glatt. Keine Schwellungen	—	—
	Organverimpfung: positiv.		

3. K. 85.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
3. XI.	Inf. schwach rechts subconjunctival		
4. XI.	Einige kleine Blutungen		
5. XI.	Kleine umschriebene blaurote Schwellung . . .	—	—
10. XI.	Sehr stark ausgebildeter Schanker	+++	+ wenig
13. XI.	Schwellung geht deutlich zurück	+	—
15. XI.	Weiterer Rückgang; allgemein glatt	—	—
19. XI.	Schwellungen der Ohrwurzel und des Afters. Allgemeine Abmagerung. Rauhes Fell	—	—
26. XI.	Weitere Zunahme der Allgemeinerscheinungen .	—	+
	0,0275 Salv. alk. intravenös pr. kg.		
28. XI.	Etwas Besserung	—	—
3. XII.	Starker Rückgang der Erscheinungen	—	—
6. XII.	**Organverimpfung: negativ.**		

4. K. 201.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
18. V.	Infektion am Hoden		
22. V.	Vollausgebildeter Schanker mit Drüsenschwellung	+++	+wenig
28. V.	Schanker in Rückbildung. Allgemeinzustand gut, Fell glatt	—	—
30. V.	Beginnende Schwellungen am Genitale und Ohrwurzeln. Abmagerung	—	—
4. VI.	Abmagerung hat stark zugenommen. Allgemeine Hautschwellungen und z. T. Eiterungen schwersten Grades	—	+
	0,0275 Salv. alk. intravenös pr. kg.		
15. VI.	Äußerlich geheilt, glattes Fell	—	—
	Organverimpfung: positiv.		

5. K. 75.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
21. X.	Eintropfen einer starken Tryp.-Aufschwemmung in den Conjunctivalsack links nach Ankratzen der Bindehaut mit einer Nadel.		
23. X.	o. B.	—	—
24. X.	o. B.	—	—
25. X.	An der Umschlagsfalte eigenartig blaurote Verfärbung	—	—
26. X.	Starke Schwellung der Bindehaut besonders im unteren Abschnitt. Starke Gefäßinjektion . .	+	—
29. X.	Regendachähnliche Vorwölbung des oberen Lides. Starke Eiterung aus dem Bindehautsack . . .	+	+
30. X.	Noch Zunahme der Erscheinungen. Cornea von oben her rauchig getrübt bis ungefähr zur Mitte	+	—
2. XI.	Lokale Erscheinungen am Auge gehen zurück .	—	—
7. XI.	Schwellungen am Genitale und After	—	—
12. XI.	Schwerkrank, rauhes Fell. Abmagerung	—	+
	0,028 Salv. alk. intravenös pr. kg.		
16. XI.	Alle Erscheinungen in der Rückbildung	—	—
22. XI.	Bis auf Haarausfall an den erkrankt gewesenen Stellen gesund	—	—
	Organverimpfung: negativ.		

6. K. 195.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
14. V.	Infektion subconjunctival.		
18. V.	Vollausgebildeter Augenschanker	+ + +	+ wenig
22. V.	Erscheinungen im Rückgange	+	—
30. V.	Fell glatt. Leichte Schwellung am After . . .	—	—
4. VI.	Starke Allgemeinerscheinungen. Abmagerung, rauhes Fell	—	+
	0,0285 Salv. alk. intravenös pr. kg.		
15. VI.	Alles in Heilung. Allgemeinzustand gut, Fell, soweit nicht durch Haarausfall verändert, glatt	—	—
	Organverimpfung: positiv.		

7. K. 123.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
2. III.	Infektion intravenös.		
4. III.	Keine Erscheinungen	—	+ +
15. III.	Keine Erscheinungen	—	+
20. III.	Schwellungen der Genitalien, des Afters und der Augenlider	+	+ s. w.
	0,03 Salv. alk. intravenös pr. kg.		
1. IV.	Frei von spezifischen Erscheinungen	—	—
	Organverimpfung: negativ.		

8. K. 111.

Datum	Befund	Trypanosomen	
		lokal	Blut
27. II.	Infektion intravenös.		
28. II.	Frei von äußeren Erscheinungen		+ +
10. III.	Keine Schwellungen, Fell glatt		+ +
15. III.	Allgemeine Ödeme an Genitalien, Ohren und Augen	—	+ wenig
	0,03 Salv. alk. intravenös pr. kg.		
1. IV.	Glatt, keine lokalen Erscheinungen	—	—
	Organverimpfung: negativ.		

Tafel 6.

	K.-Nr.	Primär-affekt	Drüsen-schwellung	Blut-infektion	Sekundär-erscheing.	Dosis	Erfolg	Bemerkungen	Dosis sterilis.
Gruppe I	72 a	+	—	—	—	0,0025	×	Rezidiv nach 5 Tagen	0,005
	76	+	—	—	—	0,005	○	Org.-Verimpfung negativ	
	72	+	—	—	—	0,01	○	Reinfektion positiv	
	73	+	—	—	—	0,015	○	„ „	
Gruppe II	88	+	?	+	—	0,0025	×	Organverimpfung positiv	0,005
	74	+	?	+	—	0,005	○	„ negativ	
	84	+	+	+	—	0,005	○	„ „	
	73 a	+	+	+	—	0,01	○	„ „	
	93	+	?	+	—	0,015	○	„ „	
Gruppe III	103	+	+	+	?	0,005	×	Rezidiv nach 10 Tagen	0,01
	104	+	+	+	?	0,01	○	Organverimpfung negativ	
	105	+	+	+	?	0.02	○	„ „	
Gruppe IV	89	—	—	+	+	0,025	×	Organverimpfung positiv	0,03
	82	—	—	+	+	0,027	×	„ „	
	85	—	—	+	+	0,0275	○	„ negativ	
	201	—	—	+	+	0,0275	×	„ positiv	
	75	—	—	+	+	0,028	○	„ negativ	
	195	—	—	+	+	0,0285	×	„ positiv	
	123	—	—	+	+	0,03	○	„ negativ	
	111	—	—	+	+	0,03	○	„ „	

Zeichen: + = vorhanden,
— = fehlt,
? = unbestimmt (Drüsen bei Conjunctival-schankern, Gewebsreakt. b. Gruppe III),
× = nicht sterilisiert,
○ = sterilisiert,
▬ Grenze zwischen I. und II. Krankheitsperiode.

Überblicken wir die auf der Tafel 6 zusammengestellten Resultate dieser Sterilisierungsversuche, so ergeben sich zunächst für die beiden Gruppen 1 und 2 klare Verhältnisse. In zweifelsfreien Fällen der ersten Krankheitsperiode, wie sie Gruppe 1 enthält, ist die Sterilisierung des Gesamtkörpers relativ leicht durchzuführen. Die Dosis von 0,005 pr. kg liegt außerhalb jeder erheblichen Gefahraussicht. Bei einem 70 kg schweren Menschen würde diese Menge schon mit 0,35 g erreicht sein.

Die Gruppe 2 umfaßt Fälle, welche nach den oben mitgeteilten Versuchen biologisch trotz Drüsenschwellung und Blutinfektion noch als reine Primärfälle zu betrachten sind. Der Sterilisierungsversuch hat nun also ihre Zugehörigkeit zu der ersten Krankheitsperiode auch in therapeutischem Sinne erwiesen.

Unsere vollste Aufmerksamkeit erfordert aber die Gruppe 3. Es wird notwendig sein, bei diesen Krankheitsbildern noch etwas zu verweilen. Es handelte sich hier um 3 Tiere, welche, lokal infiziert,

mit P.A. erkrankten. Blutinfektion und Drüsenschwellung wurden zu regelrechter Zeit nachgewiesen. Es folgte ein parasitenfreies Intervall, welches nach den oben mitgeteilten Versuchen bedingt ist durch das Auftreten von Antikörpern im Blute der Tiere. Schließlich traten unter Rückgang des P.A. und der Drüsenschwellung erneut Erreger im Blute auf.

Die Natur dieser Erreger deckte der Versuch auf, welcher auf Tafel 7 mitgeteilt wird.

Aus den 3 Kaninchen 103, 104, 105 wurden die nach dem parasitenfreien Intervall auftretenden Erreger aus dem Blute herausgezüchtet und in der mehrfach beschriebenen Weise auf ihr Verhalten gegenüber steigenden Mengen eines Immunserums von einem sekundär erkrankten Kaninchen geprüft.

Tafel 7.

Tag	Ausgangsstamm				Stamm K. 103				Stamm K. 104				Stamm K. 105				Stamm	Serumkontr.
	1,0	0,5	0,25	0,125	1,0	0,5	0,25	0,125	1,0	0,5	0,25	0,125	1,0	0,5	0,25	0,125		
1.	–	–	–	–	–	+	+	+	–	–	+	+	–	+	+	+	+	–
2.	–	–	–	–	+	+ +	+ + +	+ + +	+	+	+ + +	+ + +	+	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	–
3.	–	–	–	–	+ + +	+ + +	tot	tot	+ + +	+ + +	tot	tot	+ + +	tot	tot	tot	tot	–
4.	–	–	–	+	tot	tot			tot	tot			tot					–
5.	–	–	–	+ + +														–
6.	–	–	–	tot														–
7.	–	–	–															–
8.	–	–	–															–
9.	–	–	–															–
10.	–	–	–															–

Das Ergebnis ist eindeutig: Alle drei Stämme erweisen sich als serumfest im Gegensatz zu dem Ausgangsstamm, welcher durch das Immunserum fast völlig an der Entwicklung verhindert wird.

Nach dieser Feststellung gewinnt die für diese Gruppe gefundene Dosis sterilisans von 0,01 an Bedeutung. Sie zeigt gegenüber der Gruppe 1 und 2 nur eine geringe Steigerung und wird von der Dosis sterilisans der Gruppe 4 noch um das Zweifache übertroffen. D. h. nicht das Auftreten des serumfesten Rezidivstammes an sich bedingt die Schwierigkeiten der Sterilisation. Vielmehr treten diese erst voll auf, sobald klinische Sekundärerscheinungen als Ausdruck einer Gewebsreaktion gegenüber den serumfesten Erregern sichtbar werden.

Legt man danach den Hauptwert auf das **therapeutische Verhalten** der einzelnen Krankheitsperioden, so wird man gut tun, den Beginn der 2. Periode, also der „Generalisierung" der Erkrankung erst zu rechnen von dem Zeitpunkt an, wo nach Ausbildung des serumfesten Rezidivstammes



dessen mutierte Erreger mit den Körpergeweben in entzündliche Reaktion getreten sind.

In kurzen Worten also folgendes Ergebnis: **Dosis sterilisans:**

Primärstadium: 0,005 pr. kg
Sekundärstadium: 0,0275—0,03 pr. kg.

d. h. die zur Sterilisation erforderliche Salvarsanmenge steigt im Augenblick der Generalisierung der Infektion auf das 5—6 fache an.

Will man diese an trypanosomen Tieren gewonnenen Zahlen mit allem Vorbehalt auf den Menschen übertragen, so würde man für die Sterilisierung des sekundärsyphilitischen Organismus von 60—70 kg Gewicht etwa 2 Gramm Salvarsan (Alt) notwendig haben. Diese Dosis würde also praktisch nicht erreichbar sein.

Als Gründe für die schwerere Erfaßbarkeit der Erreger im sekundär durchseuchten Organismus kommen verschiedene Umstände in Betracht.

Zunächst ist die Verteilung des in die Blutbahn eingebrachten Salvarsans im Körper keinesfalls als eine gleichmäßige zu denken, so etwa, daß alle Körperorgane, Blutserum, Gewebsflüssigkeit usw., gleichsam das Medikament in gleichhoher Konzentration enthielten. Bei meinen Studien im Ehrlichschen Institut über die Topographie des Salvarsans und Neosalvarsans[1]) konnte ich s. Zt. feststellen, daß die Verteilung dieser Medikamente keinesfalls überall gleichmäßig vor sich geht. Hauptstapelplätzen, wie Lunge, Leber, Milz, Knochenmark, stehen Gewebe und Organgruppen gegenüber, welche völlig oder jedenfalls nahezu völlig frei bleiben (Muskel, Drüsen, Bindegewebe, Nervensystem). Auch zwischen den einzelnen Salvarsanpräparaten bestanden in dieser Hinsicht bemerkenswerte Differenzen.

Bei Untersuchungen mit dem Ehrlich-Bertheimschen Reagens (Paradimethylamidobenzaldehyd mit konzentrierter Sublimatlösung) zeigten z. B. bei Neosalvarsan die Hüllen des Gehirns und Rückenmarkes eine deutliche z. T. sehr intensive Salvarsanreaktion, während eine solche bei Altsalvarsan nicht auftrat. Diese Reaktion beim Neosalvarsan steigerte sich mit der Dosis und konnte durch mehrfache Injektionen systematisch in die Höhe getrieben werden.

Zu den Verschiedenheiten der Verteilung des Therapeutikums kommen nun noch Differenzen in der Zugänglichkeit der zu treffenden Erreger in den verschiedenen Geweben. Die Erfahrungen mit den Neurorezidiven an den schwer zugänglichen Durchtrittsstellen der Hirnnerven durch enge Knochenkanäle sind ein Beispiel hierfür. Ich verweise weiterhin noch auf die Monorezidive Bett-

[1]) Dieses Archiv **120**, 2. Heft.

manns und die Solitäraffekte Tahlmanns. Diese ebenso wie die Reindurationen beweisen uns, daß es gelegentlich vorkommen kann, daß einzelne Parasiten sich der Einwirkung eines Mittels zu entziehen vermögen. Naturgemäß wird man derartige Vorgänge am allerhäufigsten nach der Ausbildung des von mir supponierten serumfesten Rezidivstammes erwarten können, denn die vorher metastasierten primären Erreger kreisen wohl ausschließlich im Blute und sind durch die sofort einsetzende Schutzstoffbildung zum Untergang verurteilt. Anders die sekundären Erreger. Diese werden durch keine Schutzstoffe gehindert, mit den Geweben in Reaktion zu treten. Entzündliche Infiltration und damit eine gewisse Ausschaltung einzelner Gewebsabschnitte aus dem normalen Kreislauf werden die Folge sein. Es erscheint deshalb wohl einleuchtend, daß in der Sekundärperiode die Krankheitserreger den therapeutischen Mitteln viel schwerer zugänglich sind.

Erst wenn alle diese komplizierten Verhältnisse der Erregerverteilung, ihre Beziehungen zu den sekundären entzündlichen Krankheitsprodukten und ferner auch die Wechselwirkung all dieser Vorgänge mit der Verteilung der Salvarsanpräparate durch experimentelle Studien geklärt sein werden, werden wir zu einer klaren Erkenntnis der therapeutischen Möglichkeiten gelangen. Erst dann wird an die Stelle einer Aushilfsmaßnahme, wie sie die chronisch intermittierende Behandlung der sekundären Syphilis darstellt, ein exaktes auf die Erfordernisse des Einzelfalles eingestelltes Verfahren treten können.

Vorderhand haben meine Versuche einen zahlenmäßigen Beweis erbracht für die bereits aus der klinischen Erfahrung ableitbare Annahme, daß nach dem Übergang der Primärperiode in die Sekundärperiode die Therapie vor einer ungleich schwierigeren Aufgabe steht, als im ersten Krankheitsabschnitt.

Sahen wir nun schon bei dem Übergang der einen Krankheitsperiode in die andere die Variabilität der Erreger eine bedeutsame Rolle spielen, so liegt der Gedanke sehr nahe, daß die zufällige Eigenart des Erregerstammes gelegentlich den ganzen Verlauf einer Erkrankung bestimmt. Die mögliche Wechselwirkung zwischen der biologischen Eigenart der Erreger und der immunisatorischen Einstellung des befallenen Organismus war deshalb der Gegenstand meiner weiteren Versuche.

Die experimentelle Syphilislehre läßt hier noch nahezu völlig im Stich und doch hängt ganz offenbar von diesen unklaren Verhältnissen im Einzelfalle das Schicksal des Erkrankten ab. Es wird dabei immer als Hypothese vorausgesetzt, daß für die Syphilis ähnliche biologische Verhältnisse Geltung haben.



An meinem Paradigma der Kaninchentrypanosomiasis glaubte ich die Beziehungen zwischen mütterlichem und kindlichem Organismus als relativ einfach voraussetzen zu können und ich hielt es deshalb für geraten, hier zunächst einmal den Versuch eines Eindringens in diese dunkeln Dinge zu machen.

Bei der Syphilis haben die Immunitätsverhältnisse von Mutter und krankem oder anscheinend gesundem Kind schon sehr früh die Aufmerksamkeit der Beobachter auf sich gelenkt, ohne daß es möglich gewesen wäre, in dieser Richtung etwas Wesentliches zu eruieren. Bei der Trypanosomiasis lagen die Versuchsbedingungen von vornherein viel günstiger, weil man mit wohlcharakterisierten Erregerstämmen arbeiten konnte. Nach den Untersuchungen von Stargardt war der direkte Übergang von Krankheitserregern auf die Jungen nicht zu erwarten.

Ich lasse das Protokoll des ganzen Versuchs hier folgen:

Kleine Terrierhündin (hochgravid).

21. V.	Infektion, ganz schwach, subconjunctival rechts (0,1 Tryp.-Aufschwemmung 1 : 1).
22. V.	Auge reizlos, Blut frei von Tryp.
23. V.	Auge reizlos, Blut frei von Tryp.
24. V.	Auge reizlos, Blut schwach positiv.
25. V.	Auge reizlos, Blut stark positiv.
26. V.	Auge reizlos, Blut negativ.
27. V.	Auge reizlos, Blut negativ.
28. V.	Wirft nachts 4 kräftige Junge.
30. V.	Die Jungen entwickeln sich kräftig. Die Mutter zeigt keinerlei Krankheitszeichen, nährt die Jungen sehr gut. Mutter: Blut positiv, die Jungen negativ.
2. VI.	Mutter und die Jungen frei von Krankheitszeichen, im Blut sämtlich negativ.
7. VI.	Ebenso. Die Jungen entwickeln sich sehr gut.
8. VI.	Mutter im Blut reichlich positiv. Sonst frei von Krankheitserscheinungen. Der Mutter wird Blut entnommen und mit demselben, welches reichlich Trypanosomen enthält, ein Junges (Hund A) infiziert. Ein zweites Junges (Hund B) wird gleichzeitig mit dem Ausgangsstamm ebenso stark infiziert. Der Mutter sowohl wie den beiden Jungen wird Blutserum entnommen, der Mutter ferner Milch abgemolken.

Die entnommenen Seren und die Milch werden nun auf ihren Antikörpergehalt gegenüber dem Ausgangsstamm in vitro geprüft. Es ergibt sich folgender Versuch:



Tafel 8.

Datum	Serum der Mutter				Milch				Serum Hund A			
	1,0	0,5	0,25	0,125	1,0	0,5	0,25	0,125	1,0	0,5	0,25	0,125
9.VI.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10.VI.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11.VI.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.VI.	—	—	—	+ w.	—	—	+ w.	+	—	—	+	+++
13.VI.	—	—	—	+	—	—	+	+++	—	+	+++	tot
14.VI.	—	—	—	+++	—	—	++	tot	—	++	tot	
15.VI.	—	—	—	tot	—	+	+++		+	+++		
16.VI.	—	—	—		—	+++	tot		++	+++		
17.VI.	—	—	—		—	tot			++	tot		
18.VI.	—	—	—		+				+++			
19.VI.	—	—	—		++				+++			
20.VI.	—	—	—		+++				tot			
21.VI.	—	—	—		+++							
22.VI.	—	—	—		+++							
23.VI.	—	—	—		+++							
24.VI.	—	—	—		tot							
25.VI.	—	—	—									
	dauernd frei											

Die Prüfung hatte folgendes Ergebnis. Im Serum der Mutter waren reichlich Antikörper nachweisbar (0,125 verzögert um 3 Tage, die übrigen Konzentrationen verhindern dauernd die Infektion). Im Serum der Hunde A und B war der Antikörpergehalt ebenfalls deutlich nachweisbar, jedoch viel geringer als bei der Mutter (auch 1,0 verzögerte nur um 6 Tage).

Dieser Antikörpergehalt blieb auch gegenüber dem der Milch zurück, von welcher 1,0 immerhin 9 Tage verzögerte. Die Kontrollen waren in Ordnung. Serum der Mutter, Milch und die Sera der Hunde waren an sich nicht infektiös. Normales Hundeserum und normale Hundemilch hatte keine nennenswerte verzögernde Wirkung.

Jetzt wurde also Hund **A** mit dem mütterlichen Erregerstamm, Hund **B** dagegen mit dem Ausgangsstamm reichlich subcutan infiziert.

Der Verlauf der Infektion war überraschenderweise bei beiden Hunden ein ganz verschiedener.

Es sei noch bemerkt, daß auch weiterhin die Jungen bei der Mutter verblieben und von dieser gleichmäßig genährt wurden.

Der Verlauf war folgender (siehe S. 379 Tafel 9):

Der Hund A hatte bereits am 2. Tage nach Infektion Trypanosomen im Blute, diese waren am nächsten Tage sehr reichlich und blieben dauernd in großer Zahl nachweisbar. Dabei trat nach anfänglicher Aufwärtsbewegung in der Körpergewichtszunahme zunächst ein Still-

Tafel 8 (Fortsetzung).

Serum Hund B 1,0	Serum Hund B 0,5	Serum Hund B 0,25	Serum Hund B 0,125	Serum Mutter allein	Milch allein	Serum Hund A allein	Serum Hund B allein	Normal-Hundeserum + Tryp.	Normalmilch + Tryp.	Stammkontr.
–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+++
–	–	–	+	–	–	–	–	++	+++	tot
–	–	+	++	–	–	–	–	+++	+++	
–	+	+++	+++	–	–	–	–	tot	tot	
–	+++	tot	tot	–	–	–	–			
–	+++			–	–	–	–			
+	tot			–	–	–	–			
++				–	–	–	–			
+++				–	–	–	–			
tot				–	–	–	–			
				–	–	–	–			
				–	–	–	–			
				–	–	–	–			
				–	–	–	–			
				–	–	–	–			
				–	–	–	–			
					dauernd frei					

Tafel 9.

Zeit	Hund A, silberweiß Blut	900 g	Hund B, graubraun Blut	970 g
1. Tag	–	Infekt. aus d. + - Mutter	–	Infektion m. Ausgangsstamm
2. „	–		–	
3. „	+ s. w.	980 g	–	1040 g
4. „	+		–	
5. „	++		–	
6. „	++		+ w.	
7. „	++	1010 g	+	
8. „	++		+ w.	
9. „	++	1020 g	+ w.	1160 g
10. „	++		–	
11. „	+		–	
12. „	+	990 g	+ w.	1200 g
13. „	+		+ w.	
14. „	+	matt, schläfrig	+ w.	1240 g, frisch, lebhaft
15. „	+++	970 g	–	
16. „	+++		+ w.	
17. „	+++	950 g (Photo)	+ w.	1310 g (Photo)
18. „	+++	sehr matt und schläfrig	+ w.	dauernd äußerlich gesund
19. „	+++		–	
20. „	+++	900 g, schwer krank	–	1380 g
21. „		tot.	–	
			weiter negativ	weitere Gewichtszunahme

stand ein, der Hund wurde schlaff und matt, der vorher muntere Gesichtsausdruck wurde müde und faltig, fast dem greisenhaften Aussehen der kongenitalen syphilitischen Kindern ähnlich (siehe Abb. 6).

Schließlich verfiel der Hund sehr schnell, die Erregermenge im Blute nahm enorm zu und am 21. Tage nach der Infektion trat der Tod ein.

Ganz anders der Hund B. Hier blieb die Erkrankung ohne sichtbaren Einfluß auf die Entwicklung Die Zunahme des Körpergewichtes

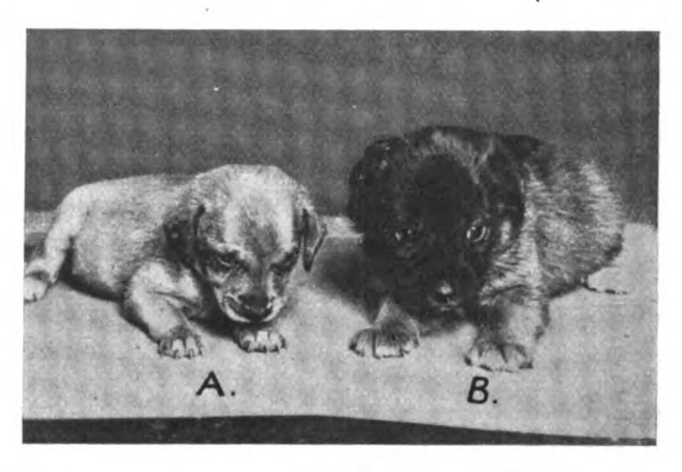


Abb. 6.

war im ganzen ungestört Der Hund zeigte auch im äußeren Verhalten keinerlei Abweichungen von den nicht infizierten gesunden Geschwistern. Er war stets lebhaft und munter und ist erst nach 3 weiteren Monaten der Infektion erlegen.

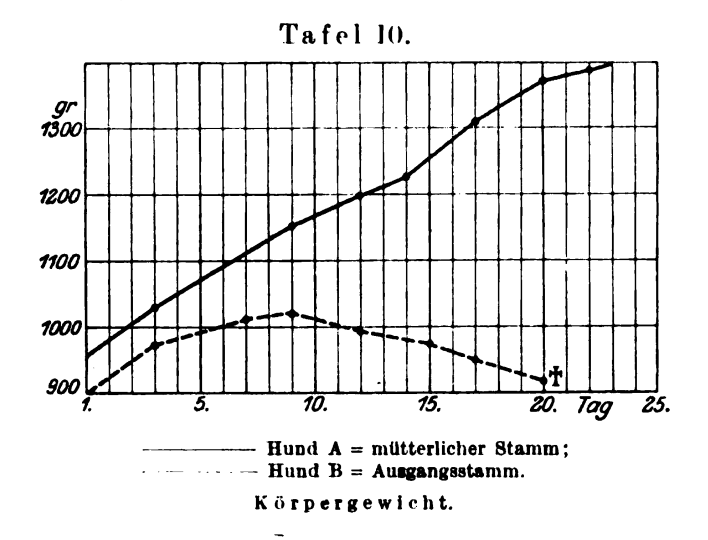
Die Abbildung 6 der beiden Tiere, ebenso wie die nebenstehende Körpergewichtskurve (Tafel 10) zeigen den Unterschied in dem Verhalten der beiden Hunde sehr deutlich.

Fragt man sich nach der Ursache dieses verschiedenen Verhaltens, so muß man den Grund in der biologischen Verschiedenheit der beiden zur Infektion verwendeten Erregerstämme suchen.

Der Hund B wurde mit dem Ausgangsstamm infiziert, gegen welche er Antistoffe im Blute hatte. Die Menge der Antikörper reichte nicht aus, die Infektion ganz zu verhindern. Das war nach der Prüfung des Serums auf Antikörper (Tafel 8) zu erwarten. Vielmehr ging die Infektion mit starker Verzögerung an und verlief dann ebenso chronisch, wie jede Erkrankung, welche mit dem Stamm bei gesunden Hunden gemacht wurde.

Der **mütterliche Stamm** dagegen fand im Blute des Hundes A dieselben Antikörper vor, war aber gegen dieselben serumfest. Sie hinderten ihn nicht, an der schrankenlosen Ausbreitung. Die Erkrankung verlief deshalb bei diesem Hunde nach Art einer Sepsis ziemlich rasch zum Tode. Der von den Erregern vollkommen und massenhaft durchseuchte Organismus blieb in der Entwicklung gegen den anderen Hund zurück, wurde atrophisch und ging schließlich marantisch zugrunde.

Von den zahlreichen Fragen, welche dieser Versuchsausfall[1]) anregt, soll hier zunächst nur kurz auf die eine eingegangen werden, **woher**



Körpergewicht.

die Antikörper stammen, welche sich in dem Serum der jungen Hunde vorfanden.

Es erscheint nicht unwahrscheinlich, daß die Jungen diese Schutzstoffe bereits bei der Geburt mitbekommen haben sollten. Dagegen spricht der Zeitpunkt der Geburt im Vergleich zum Krankheitsstadium der Mutter. Die Jungen wurden geworfen in der erregerfreien Phase, zwischen erster und zweiter Krankheitsperiode, am 7. Tage nach schwacher örtlicher Infektion der Mutter. Zur Zeit der Geburt konnte man also noch keine nennenswerte Antikörpermenge bei der Mutter voraussetzen.

Es kommt dazu, daß **der Übergang von derartigen Antikörpern durch die intakte Placenta auf den Foetus bisher nicht bewiesen ist.** Durch die Untersuchungen von **Römer, Ransom** u. a. ist z. B. für das Tetanusantitoxin beim Pferde und Kaninchen nachgewiesen worden, daß trotz hohen Titers des mütterlichen Serums das kindliche Blut völlig frei von solchen Antikörpern ist, vorausgesetzt, daß das placentare Gewebe nicht durch einen Krankheits-

[1]) Weitere Versuche sind im Gange.



prozeß geschädigt wurde. Dagegen trat schon nach 4 Tagen im Serum des von der Mutter gesäugten Fohlens eine beträchtliche Menge Antitoxin auf. Römer wies gleichzeitig nach, daß dieses Antitoxin dem kindlichen Organismus durch die Milch zugeführt worden war. Er erwähnt in diesem Zusammenhange Untersuchungen von Disse, welche es wahrscheinlich machen, daß bei den Neugeborenen eine Zeitlang ein besonderer Zustand des Epithels der Magenschleimhaut besteht, welcher die ungehinderte Resorption des Antitoxins gewährleistet.

Dieser Übergang von Antitoxin mit der Milch auf den kindlichen Organismus ist bereits von Ehrlich bei seinen klassischen Untersuchungen über Ricin und Abrin als „Säugungs-Immunität" festgestellt.

Bei meinen Trypanosomenhunden glaube ich eine ebensolche Säugungsimmunität annehmen zu müssen, besonders da in der Milch der Mutter eine beträchtliche Menge Antikörper nachgewiesen werden konnte. Es ergibt sich somit die paradoxe Tatsache, daß das Junge, welches an sich gesund geboren wurde, eben deshalb durch die mütterlichen Krankheitserreger besonders schwer geschädigt wurde, weil die in der Mutter vorhandenen Schutzstoffe auf das Kind durch Säugung übergegangen waren.

Bei näherer Beschäftigung mit dem Problem ergeben sich zahlreiche Fragen, welche vielleicht an diesem Versuchsmaterial einer Lösung nähergebracht werden können. Erst wenn wir bei der Trypanosomiasis in der Erkenntnis der Zusammenhänge weiter gekommen sind, wird es angängig sein, die gewonnenen Resultate mit Vorsicht auf die Verhältnisse der Lues congenita zu übertragen.

Einige Erfahrungen bei mit Salvarsan behandelten Müttern und ihren syphilitischen Kinder wurden bereits von Ehrlich in dem Sinne gedeutet, daß durch das Salvarsan im mütterlichen Organismus infolge der Abtötung der Spirochäten Endotoxine frei werden. Diese sollen dann Antitoxinbildung auslösen und die Antitoxine durch die Milch auf das Kind übergehend dort jene Heilwirkungen entfalten, welche Taege, Duhot, Dobrovits, Raubischek, Scholtz, Weiler, Aschheim, Plaut, Torday, Jesionek u. a. sahen. Gegenteilige Beobachtungen, wie sie Baisch und Ritter mitteilten, sind vereinzelt geblieben.

Wie ich weiter oben bereits andeutete, scheint mir mit diesen Beobachtungen bisher der einzige Beweis für das Vorhandensein echter Antikörper bei der Syphilis sich anzubahnen. Nach Jesioneks Ansicht gehen in solchen Fällen wahrscheinlich 3 verschiedene Stoffe in die Milch über:



1. As, und zwar eine As-haltige Verbindung, welche qualitativ und quantitativ imstande sein kann, kurative und toxische Wirkungen im Körper des Neugeborenen zu entfalten.

2. Antikörper und

3. Endotoxine.

Die klinischen Beobachtungen Jesioneks scheinen das in der Tat zu beweisen.

Ich habe mich in diesem Zusammenhange ebenfalls mit der Frage beschäftigt, ob **wirklich Salvarsan in einer auf Trypanosomen wirksamen Form in die Milch übergeht.** Ich verfuhr dabei so, daß ich Milch einer Wöchnerin, vor und verschiedene Zeit nach der Injektion von Neo-Salvarsan, Dos. 4, in vitro eine halbe Stunde bei 38 Grad mit einer Trypanosomen-Aufschwemmung zusammenbrachte und mit dem Gemisch dann je eine Maus intraperitoneal infizierte.

Dabei wurde einmal die Milch frisch verwendet, dann aber auch in einem Parallelversuch nach Erhitzung $^3/_4$ Stunden auf 56 Grad.

Meine früheren Versuche mit Salvarsanserum[1]) hatten in Übereinstimmung mit Swift und Ellis ergeben, daß durch dieses Erhitzen unter Umständen gebundene Salvarsanreste frei gemacht werden. Ich konnte nachweisen, daß es sich dabei um Salvarsanoxyd handelte, welche mit irgendeinem Bestandteil des aktiven Serums eine synthetische Bindung eingehen, die man wohl als normalen Entgiftungsvorgang auffassen muß.

Es schien mir zweckmäßig, auf diese Verhältnisse auch bei den Milchversuchen Rücksicht zu nehmen (Tafel 11).

Tafel 11 (Milch).

Injektion 21. X.	Vor der Injektion		$^3/_4$ Stunde nach der Injektion		3 Stunden nach der Injektion		5 Stunden nach der Injektion		Kontrolle
	aktiv	inaktiv	aktiv	inaktiv	aktiv	inaktiv	aktiv	inaktiv	
22. X.	+ w.	+ w.	+ w.	—	+ w.	—	+ s. w.	—	+ s. w.
23. X.	++	++	+	+ s. w.	++	+ s. w.	++	+ s. w.	++
24. X.	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	+	+++
25. X.	tot	tot	tot	+++	tot	+++	tot	+++	tot
26. X.				+++		tot		+++	
27. X.				tot				tot	

Der Versuch ergab also, daß in der Zeit ganz geringe Mengen Salvarsan in die Milch übergehen, daß diese Mengen jedoch in unwirksamer Form in der Milch vorhanden sind

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 14, 20 u. 49.



und erst durch den Erhitzungsvorgang frei gemacht werden konnten.

Ich glaube deshalb nicht, daß man durch diese Spuren von Salvarsanoxyden jene unzweifelhaften Heilwirkungen der Milch syphilitischer Mütter wird erklären können. Es kommt hinzu, daß es höchst unwahrscheinlich ist, daß diese Spuren Salvarsan auf intestinalem Wege von dem kindlichen Organismus aufgenommen werden. Frühere Versuche haben mir gezeigt, daß die Salvarsanpräparate bei Verabreichung mit der Nahrung offenbar vollständig abgebaut werden und deshalb nicht in wirksamer Form zur Resorption gelangen.

Ich bin gerade auf Grund dieser Ergebnisse zu der Ansicht gekommen, daß die Heilwirkung solcher Milch mit einer „Säugungsimmunität" Zusammenhänge haben muß und glaube deshalb von einer Fortsetzung jener Trypanosomenversuche auch für die Syphilis vielleicht wertvolle Aufschlüsse erwarten zu können. Auf jeden Fall zeigt der Versuch, in wie eigenartiger Weise durch die Wechselwirkung zwischen biologischer Eigenart der Erreger und immunisatorischer Abstimmung des befallenen Organismus der gesamte Krankheitsverlauf bestimmt werden kann.

Schließlich sei es noch gestattet, wenigstens in Kürze auf eine Versuchsreihe einzugehen, welche sich aus dem Bestreben ergab, im allgemein durchseuchten Organismus, also nach der Generalisierung, etwa vorhandene Unterschiede der Parasitenverteilung auf die einzelnen Organe festzustellen.

Durch die Verimpfung der einzelnen Organe suchte ich Aufschluß darüber zu erhalten, an welchen Stellen z. B. bei unvollkommener Sterilisation die Restparasiten sich fänden. Die dabei störende Blutinfektiosität suchte ich dadurch auszuschalten, daß ich die Tiere mit einer Salvarsandosis intravenös spritzte, welche dicht unterhalb der sterilisierenden Dosis lag. Ich wartete dann mit der Organverimpfung etwa 10 Tage. Durch meine früheren[1]) Versuche hatte ich festgestellt, daß noch nach 7 Tagen sich biologisch nachweisbare Salvarsanreste im Tierkörper fanden. Ich mußte also auf jeden Fall 10 Tage warten, wenn ich nicht durch Salvarsanreste Versuchsstörungen bekommen wollte.

Diese Organverimpfungen hatten weiterhin zum Ziele, der Frage näher zu kommen, ob eine Sterilisation des Nervensystems von der Blutbahn aus erheblich höhere Dosen erfordere als die Sterilisierung der übrigen Organe. Die praktische Bedeu-

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 14, 20 u. 49.



tung dieser Frage liegt auf der Hand. Es ist immer wieder behauptet worden, daß das Salvarsan nur in minimalen Mengen in den Liquor übergeht. Ich selbst konnte mich in einer ganzen Reihe von Versuchen davon überzeugen, daß zu keiner Zeit, selbst nach einer hochdosierten Neo-Salvarsaninjektion (Dosis 6) beim Menschen auf Trypanosomen wirksame Salvarsanmengen im Liquor erscheinen. Dies entspricht auch der Erfahrung, daß die therapeutische Beeinflussung von Tabes und Paralyse von der Blutbahn aus sehr schwierig ist.

Für die Nagana des Kaninchens wurde ich zu solchen Versuchen durch die Mitteilung Schillings ermutigt, welcher die Erreger bei Kaninchen häufig ganz vorwiegend im Rückenmark vorgefunden hatte. Man mußte also daran denken, daß jene Erreger, welche einmal im Nervensystem Unterschlupf gefunden haben, dort vor den Einwirkungen unserer therapeutischen Maßnahmen relativ geschützt liegen.

Die Dosis sterilisans für den allgemein durchseuchten Kaninchenorganismus fand ich ziemlich konstant mit 0,0275 bis 0,03 Alt-Salvarsan pr. Kilo. Vom Neo-Salvarsan benötigte ich in der Regel 0,09 pr. Kilo. Das entspricht also 0,06 Alt-Salvarsan. Dieses Ergebnis läßt den therapeutischen Wert des Neo-Salvarsans gegenüber dem Alt-Salvarsan deutlich vermindert erscheinen. Ich wurde dadurch nicht überrascht, da ich bereits bei meinen Salvarsanserumversuchen die Erfahrung machte, daß das Neo-Salvarsan in der Regel nach 48 Stunden im Serum nicht mehr nachweisbar war, während sich vom Alt-Salvarsan bei genau entsprechender Dosierung noch 7 Tage nach der Injektion auf Trypanosomen deutlich wirksame Reste nachweisen ließen.

Nur nebenbei will ich in diesem Zusammenhang erwähnen, daß ich mit Arsalyt (Giesma) eine Sterilisierung solcher Kaninchen innerhalb der Dosis tolerata (0,11 pr. Kilo) nicht erreichen konnte.

Ging ich nun mit der Dosis nur wenig unter die Dosis sterilisans, so blieben Restparasiten meist nicht etwa nur in dem schwer zu beeinflussenden Nervensystem zurück, sondern auch in allen übrigen Organen (Leber, Knochenmark, Milz usw.). Mir scheint dies für unser therapeutisches Handeln eine bemerkenswerte Feststellung zu sein.

Immerhin verfüge ich über einige Fälle, wo ausschließlich aus dem Nervensystem Erreger wuchsen, während Blut und Organe (Knochenmark usw.) steril blieben (Dosis: 0,027 p. kg).

Mit solchen Versuchen wurde nun das Ziel erreicht, eine Isolierung von Erregerstämmen aus den einzelnen Organen durchzuführen. Es wurde so der Weg eröffnet für eine experimentelle Analyse



der Erreger, welche im Verlauf einer Infektion in die einzelnen Organe eingedrungen waren.

Bemerkenswerte Ergebnisse wurden bisher nur mit Erregerstämmen gewonnen, welche aus der Nervensubstanz allgemein infizierter und in der oben angegebenen Weise fast sterilisierter Kaninchen gezüchtet wurden. Ich teile diese Ergebnisse hier mit, weil mir auch aus ihnen die Notwendigkeit hervorzugehen scheint, mehr als bisher bei Erkrankungen, welche der Trypanosomiasis so ähnlich sind, wie die Syphilis, auf die Immunitätsverhältnisse und auf die Virulenz der Erreger zu achten.

Technisch verliefen die einzelnen Versuche folgendermaßen:

K. 27

(siehe S. 387 Tafel 12).

Ein gesundes Kaninchen wird am 9. I. mit dem Blut einer stark positiven Maus intravenös infiziert. In den nächsten 3 Tagen reichlich Erreger im Blut. Dann nach negativem Intervall von 10 Tagen erneutes Auftreten von Trypanosomen (Rezidivstamm) und alsbald Schwellungen an Ohrwurzeln, Genitale und After. Die Allgemeinerscheinungen nehmen schnell zu. Am 2. II. wird das Tier mit 0,05 Arsalyt pr. kg intravenös gespritzt. Am nächsten Tage ist das Tier schwer krank, es zieht die hinteren Extremitäten anscheinend gelähmt nach und wird deshalb durch Entbluten getötet, aus seinen Organen (Knochenmark, Milz) einerseits und Gehirn, Rückenmark andererseits wird ein Brei hergestellt, derselbe wird mit Kochsalzlösung aufgeschwemmt und mit der Flüssigkeit je eine Ratte intraperitoneal reichlich gespritzt. Die Organratte wird durch die Infektion in normaler Weise getötet. Die Gehirnratte dagegen geht zwar ebenfalls am Tage nach der Infektion an. Die Erreger vermehren sich jedoch 14 Tage lang nicht wesentlich im Blute. Erst dann steigert sich scheinbar die Virulenz des Stammes, um die Ratte fast 4 Wochen nach der Infektion zu töten.

K. 198

(siehe S. 388 Tafel 13).

Ein gesundes Kaninchen wird am 14. V. subconjunctival lokal infiziert. In den nächsten Tagen entwickelt sich in typischer Weise ein Conjunctivalschanker. Am 19. V. treten reichlich Erreger im Blute auf, um in den nächsten Tagen wieder zu verschwinden. Am 30. V. ist die Sekundärperiode erreicht. Es finden sich reichlich Trypanosomen im Blute. Am 2. VI. deutliche Allgemeinerscheinungen, welche bis zum 4. VI. stark zunehmen. An diesem Tage intravenöse Injektion von 0,04 Salvarsan als Neo-Salvarsan pr. kg. Am 15. VI. ist das Tier klinisch geheilt, glatt. Jetzt Rattenimpfung mit Organen und Nervensystem wie bei K. 27. Auch hier geht die Organratte nach einigen Tagen Latenz an und stirbt nach 4 Tagen. Die Nervenratte dagegen ist am 10. Tage schwer krank, ohne bis dahin jemals Trypanosomen im Blute aufgewiesen zu haben. Sie wird deshalb getötet und ihr Gehirn auf eine weitere Ratte verimpft. Diese geht nach 2 Tagen an und enthält 14 Tage lang massenhaft Erreger im Blut. Erst am 15. Tage tritt der Tod ein.



Tafel 12.

K. 27	weiß-schwarzes ♂
9. 1.	Infektion mit dem Blute einer + + + Maus intravenös
10. 1.	+ w.
11. 1.	+ +
12. 1.	+ +
13. 1.	–
14. 1.	–
15. 1.	–
16. 1.	–
17. 1.	–
18. 1.	–
19. 1.	–
20. 1.	–
21. 1.	–
22. 1.	–
23. 1.	+ w.
24. 1.	–
25. 1.	–
26. 1.	+
27. 1.	+
28. 1.	–
29. 1.	–
30. 1.	– Schwellung der Ohrwurzeln, Genitale, After
31. 1.	–
1. 2.	– Starke Allgemeinerscheinungen
2. 2.	–
	Injektion 0,05 Arsalyt pr. kg intravenös.
3. 2.	– Sehr matt, zieht die hinteren Extremitäten schlaff nach

Rattenimpfung:

	Knochenmark, Milz	Gehirn, Rückenmark	M_1	M_2
4. 2.	*R 27 O* –	*R 27 N* –		
5. 2.	+	+		
6. 2.	+ +	+ +		
7. 2.	+ +	+		
8. 2.	tot	+		
9. 2.		+		
10. 2.		+ +		
11. 2.		+		
12. 2.		+		
13. 2.		+		
14. 2.		+		
15. 2.		+		
16. 2.		+		
17. 2.		+		
18. 2.		+	–	–
19. 2.		+	–	–
20. 2.		+	–	–
21. 2.		+	–	–
22. 2.		+	–	–
23. 2.		+ +	–	–
24. 2.		+ +	–	–
25. 2.		+ +	–	–
26. 2.		+ +	–	–
27. 2.		+ +	–	–
28. 2.		+ + +	–	+
1. 3.		+ + +	–	+ + +
2. 3.		tot		tot



Tafel 13.

K. 198	silbergrau ♀
14. 5.	Infektion subconjunctival
16. 5.	Auge + + Blut –
18. 5.	„ + + + „ + w.
19. 5.	+ +
20. 5.	-
21. 5.	- Schwellung der Conj. nimmt ab
22. 5.	-
23. 5.	
24. 5.	-
25. 5.	–
26. 5.	–
27. 5.	·
28. 5.	·
29. 5.	–
30. 5.	+ +
1. 6.	..
2. 6.	· Beginnende Allgemeinerscheinungen
3. 6.	+
4. 6.	–
	Injektion von 0,04 Salvarsan als Neosalvarsan intravenös pr. kg
15. 6.	Klinisch abgeheilt, glatt

Rattenimpfung:

	Knochenmark, Milz	Gehirn, Rückenmark	
16. 6.	*R 198 O* –	*R 198 N_1* –	
17. 6.	–	·	
18. 6.	–	–	
19. 6.	–	–	
20. 6.	+ w.	-	
21. 6.	+	–	
22. 6.	+ +	-	
23. 6.	+ + +	–	
24. 6.	tot	– schwer krank	
		getötet	
		Gehirn: →	
25. 6.			*R 198 N_2* –
26. 6.			
27. 6.			+
28. 6.			+ +
29. 6.			+ +
30. 6.			+ +
1. 7.			+ +
2. 7.			+ +
3. 7.			+ +
4. 7.			+ +
5. 7.			+ +
6. 7.			+ +
7. 7.			+ +
8. 7.			+ +
9. 7.			+ +
10. 7.			+ + + tot

Tafel 14.

K. 196		*N. St. 196 I*		*N. St. 196 II*		
		R. 196 a_1 Organe	R. 196 a Nerven	R. 199 b_1 Organe	R. 196 b Nerven	R. 196 Blut
18. 5.	Infektion conjunctival					
19. 5.	+ +					
20. 5.	+					
21. 5.	–					
22. 5.	–					
23. 5.	–					
24. 5.	–					
25. 5.	–					
26. 5.	–					
27. 5.	–					
28. 5.	–					
29. 5.	–					
30. 5.	–					
31. 5.	– Deutliche Allgemeinerscheinungen					
1. 6.	–					
2. 6.	–					
3. 6.	–					
4. 6.	– **Injektion Arsalyt 0,07 pro kg intravenös**					
5. 6.	–					
6. 6.	–					
7. 6.	–					
8. 6.	–					
9. 6.	–					
10. 6.	–					
11. 6.	–					
12. 6.	–					
13. 6.	–					
14. 6.						
15. 6.						
16. 6.		–	–			
17. 6.		–	–			
18. 6.		–	–			
19. 6.		–	–			
20. 6.		–	–			
21. 6.		–	–			
22. 6.		–	–			
23. 6.		–	schwerkrank	↓ –	↓ –	
24. 6.		–	Zuckungen	–	–	
25. 6.		–		–	–	
26. 6.		–		–	+	
27. 6.		–		–	+ +	
28. 6.		–		–	+ +	
29. 6.		–		–	+ +	
30. 6.		–		–	+ +	
1. 7.		–		–	+ +	
2. 7.		–		–	+ +	
3. 7.		–		–	+ +	
4. 7.		–		–	+ +	
5. 7.		–		–	+ + +	
6. 7		–		–	+ +	
7. 7.		–		–	+ +	
8. 7.		–		–	+ +	
9. 7.		–		–	+ +	
10. 7.		–		–	+ +	
11. 7.		–		–	+ +	
12. 7.		–		–	+ +	
13. 7.		–		–	+ +	
14. 7.		–		–	+ + +	
15. 7.		–		–	sehr schwach	
16. 7.		–		–	getötet	↓
17. 7.				–		–
18. 7.				–		–
19. 7.				–		–
20. 7.				–		–
21. 7.				–		–
22. 7.				–		–
23. 7.				–		–
24. 7.				–		–
25. 7.				–		–
26. 7.				–		–
27. 7.				–		–
28. 7.				–		+ w.
29. 7.				–		+ w.
30. 7.				–		+ +
31. 7.				–		+ + +
1. 8.						tot



Tafel 15.

K 200	graues ♀	N. St. 200 I		
		R. 200 a	R. 200 a_1	
		Rattenimpfung		
		Organe	Nerven	
18. 5.	Infektion scrotal			
19. 5.	–			
20. 5.	+ +			
21. 5.	–			
22. 5.	–			
23. 5.	–			
24. 5.	–			
25. 5.	–			
26. 5.	–			
27. 5.	–			
28. 5.	–			
29. 5.	–			
30. 5.	+ +			
31. 5.	+			
1. 6.	–			
2. 6.	–			
3. 6.	– *0,05 Salv. als Neo pro kg*			
4. 6.	–			
5. 6.	–			
6. 6.	–			
7. 6.	–			
8. 6.	–			
9. 6.	–			
10. 6.	–			
11. 6.	–			
12. 6.	–			
13. 6.	–			
14. 6.	–			
15. 6.	† Entblutet			
16. 6.		+	+	
17. 6.		+ + +	+ +	
18. 6.		tot	+ + +	
19. 6.			+ + +	
20. 6.			+ + +	
21. 6.			+ + +	
22. 6.			+ + +	
23. 6.			+ +	
24. 6.			+ +	
25. 6.			+ + +	
26. 6.			+ +	
27. 6.			+ + +	
28. 6.			+ + +	
29. 6.			+ + +	
30. 6.			+ + +	
1. 7.			+ +	
2. 7.			+ w.	
3. 7.			+ w.	
4. 7.			+ w.	
5. 7.			+ w.	R. 200 b
6. 7.			+ + →	↓
7. 7.			+ +	–
8. 7.			+ +	–
9. 7.			+ +	–
10. 7.			+ +	–
11. 7.			+ +	–
12. 7.			+ +	–
13. 7.			+ +	+ w.
14. 7.			+ +	+ w.
15. 7.			+ +	+
16. 7.			+ +	+
17. 7.			+ +	+
18. 7.			+ + +	+
19. 7.			+ +	+
20. 7.			+ +	+ +
21. 7.			+ +	+ +

Tafel 15 (Fortsetzung).

	N. St. 200 I		N. St. 200 II	
			R. 200 b_3 Organe	R. 200 b_4 Nerven
22. 7.	+ +	+ +		
23. 7.	+ +	+ +		
24. 7.	+ +	+ + +		
25. 7.	+ +	+ + +		
26. 7.	+ +	+ + +		
27. 7.	+ +	+ + +		
28. 7.	+ +	+ + +		
29. 7.	+ +	+ + +		
30. 7.	+ +	+ + +		
31. 7.	+ +	+ + +		
1. 8.	+ +	+ + +		
2. 8.	+ +	+ + +		
3. 8.	+ + +	+ + +		
4. 8.	+ + +	+ + +		
5. 8.	+ + +	+ + +		
6. 8.	+ + +	+ + +		
7. 8.	+ + +	+ + +		
8. 8.	+ + +	+ + +		
9. 8.	+ + +	+ + +		
10. 8.	+ + +	+ + +		
11. 8.	+ + +	+ + +		
12. 8.	+ + +	+ + +		
13. 8.	+ + +	+ + +		
14. 8.	+ + +	+ + + →		
15. 8.	tot	tot		
16. 8.			–	–
17. 8.			–	–
18. 8.			+ w.	–
19. 8.			+ +	+ w.
20. 8.			+ +	+ w.
21. 8.			+ + +	+ w.
22. 8.			+ + +	+ w.
23. 8.			+ + +	+ w.
24. 8.			+ + +	+
25. 8.			+ + +	+
26. 8.			+ + +	+
27. 8.			tot	+
28. 8.				+
29. 8.				+
30. 8.				+
31. 8.				+
1. 9.				+ w.
2. 9.				+ w.
3. 9.				+ w.
4. 9.				+ w.
5. 9.				+ w.
6. 9				+ w.
7. 9.				+ w.
8. 9.				+ w.
9. 9.				+ w.
10. 9.				+ w.
11. 9.				+ w.
12. 9.				+ w.
13. 9.				+ w.
14. 9.				+ w.
15. 9.				+ w.
16. 9.				+ w.
17. 9.				+ w.
18. 9.				+ w.
19. 9.				+ w.
20. 9.				+ w.
21. 9.				+ w.
22. 9.				+ w.
23. 9.				+ w.
24. 9.				+ w.

Tafel 15 (Fortsetzung).

	N. St. 200 II (Fortsetzung).			N. St 200 III (Fortsetzung).	
				R. 28	R. 27
25. 9.	+ w.				
26. 9.	+ w.				
27. 9.	+ w.				
28. 9.	+ w.				
29. 9.	+ w.				
30. 9.	+ w.				
1. 10.	+ s. w.				
2. 10.	+ s. w.				
3. 10.	+ s. w.				
4. 10.	+ s. w.				
5. 10.	+ s. w.				
6. 10.	+ s. w.				
7. 10.	+ s. w.				
8. 10.	+ s. w.				
9. 10.	+ s. w.				
10. 10.	+ s. w.				
11. 10.	+ s. w.	R. 15			
12. 10.	+ s. w.	(Blut)			
13. 10.	+ s. w. →	↓			
14. 10.	+ s. w.				
15. 10.	+ s. w.				
16. 10.	+ s. w.				
17. 10.	+ s. w.				
18. 10.	+ s. w.				
19. 10.	+ s. w.	+ s. w.			
20. 10.	+ s. w.	+ s. w.			
21. 10.	+ s. w.	+ s. w.			
22. 10.	+ s. w.	+	**Kaninchen**		
23. 10.	+ s. w.	+ +	**Zwischen-**		
24. 10.	+ s. w.	+ +	**Impfung**		
25. 10.	+ s. w.	+ +			
26. 10.	+ s. w.	+ +			
27. 10.	+ s. w.	+ +	K. 2		
28. 10.	+ s. w.	+ + →	(8,0 Blut i. v.)		
29. 10.	+ s. w.	schwach	+ s. w.		
30. 10.	+ s. w.	getötet	+ s. w.		
31. 10.	+ s. w.		+ s. w.		
1. 11.	+ s. w.		–		
2. 11.	+ s. w.		–		
3. 11.	+ s. w.		–		
4. 11.	+ s. w.		–		
5. 11.	+ s. w.		–		
6. 11.	+ s. w.		–		
7. 11.	+ s. w.				
8. 11.	+ s. w.				
9. 11.	+ s. w.		–		
10. 11.	+ s. w.		–		
11. 11.	+ s. w.		–		
12. 11.	+ s. w.		–		
13. 11.	+ s. w.				
14. 11.	+ s. w.				
15. 11.	+ s. w.		–		
16. 11.	+ s. w.				
17. 11.	+ s. w.		–		
18. 11.	+ s. w.		– →	→ Organe →	→ Nerven
19. 11.	+ s. w.		getötet		
20. 11.	+ s. w.			–	–
21. 11.	+ s. w.			–	–
22. 11.	+ s. w.			–	–
23. 11.	+ s. w.			–	–
24. 11.	+ s. w.			–	–
25. 11.	+ s. w.			–	–
26. 11.	–			–	–
27. 11.	–			–	+ w.
28. 11.	–			–	+ w.

Tafel 15 (Fortsetzung).

	N. St. 200 II (Fortsetzung).	N. St. 200 III (Fortsetzung).	
29. 11.	–	–	+ w.
30. 11.	–	–	+ w.
1. 12.	–	–	+
2. 12.	–	–	+
3. 12.	–	–	+
4. 12.	–	–	+
5. 12.	–	–	+
6. 12.	–	–	+
7. 12.	–	–	+
8. 12.	–	–	+
9. 12.	–	–	+
10. 12.	–	–	+
11. 12.	–	–	+
12. 12.	–	–	+
13. 12.	–	–	+
14. 12.	–	–	+ w.
15. 12.	–	–	+ w.
16. 12.	–	–	+ w.
17. 12.	–	–	+ w.
18. 12.	–	–	+ w.
19. 12.	–	–	+ w.
20. 12.	–	–	+ w.
21. 12.	–	–	+ w.
22. 12.	–	–	+ w.
23. 12.	–	–	+ w.
24. 12.	–	–	+ w.
25. 12.	–	–	+ w.
26. 12.	–	–	+ w.
27. 12.	–	–	+
28. 12.	–	–	+
29. 12.	–	–	+
30. 12.	–	–	+
31. 12.	–		+
1. 1.	–		+
2. 1.	–		+
3. 1.	–		+
4. 1.	–		+
5. 1.	–		+
6. 1.	–		+
7. 1.	–		+
8. 1.	–		+
9. 1.	–		+
10. 1.	–		+
11. 1.	–		+
12. 1.	–		+
13. 1.	–		+
14. 1.	–		+
15. 1.	–		+
16. 1.	–		+
17. 1.	–		+
18. 1.	–		+
19. 1.	–		–
20. 1.	–		–
21. 1.	–		–
22. 1.	–		–
23. 1.	–		–
24. 1.	–		–
25. 1.	–		–
26. 1.	–		–
27. 1.	–		–
28. 1.	–		–
29. 1.	–		–
	negativ bis 17. 4. tot		negativ bis 12. 2. tot

K. 196

(siehe S. 389 Tafel 14).

Ein gesundes Kaninchen wird am 18. V. conjunctival infiziert. In den nächsten Tagen typische Entwicklung eines Augenschankers mit reichlich Erregern im Blut am 20. V. Am 31. V. deutliche Allgemeinerscheinungen, ohne daß mikroskopisch erneut Erreger im Blute nachweisbar sind. Steigerung der Allgemeinerscheinungen und am 4. VI. Injektion von 0,07 Arsalyt pr. kg intravenös. Am 13. VI. in der üblichen Weise Organ- und Nervenverimpfung auf Ratten. Die Organratte wird 5 Wochen beobachtet und bleibt dauernd gesund und erregerfrei. Die Nervenratte ist am 7. Tage schwer krank, hat Konvulsionen und wird deshalb entblutet. Von ihren Organen einerseits und dem Nervensystem andererseits erneute reichliche Impfung je einer Ratte. Auch hier bleibt die Organratte 5 Wochen gesund und trypanosomenfrei. In der Nervenratte dagegen treten am 4. Tage mäßige Mengen Erreger auf, welche 19 Tage lang sehr reichlich im Blute vorhanden sind. Am 15. VII. ist die Ratte sehr schwach. Sie wird deshalb getötet und aus ihrem Blute, welches außerordentlich massenhaft Trypanosomen enthält, wird eine weitere Ratte sehr reichlich infiziert. Diese zeigt erst am 12. Tage nach der Infektion spärliche Erreger und geht dann innerhalb 4 Tagen zugrunde.

K. 200

(siehe S. 391/92 Tafel 15).

Ein gesundes Kaninchen wird am 18. V. scrotal infiziert. Am 20. reichliche Trypanosomen im Blute. Bis zum 30. mikroskopisch erregerfrei. Jetzt schwere Allgemeinerscheinungen. Am 4. VI. Injektion von 0,05 Salvarsan, als Neosalvarsan pr. kg intravenös. Am 14. VI. Entbluten und Organverimpfung in der üblichen Form auf 2 Ratten. Die Organratte geht in 2 Tagen typisch ein. Die Nervenratte geht am Tage nach der Infektion an und enthält dann bis zum 30. VI. außerordentlich reichlich Erreger im Blut. Dann nimmt die Erregerzahl vorübergehend ab, um am 5. VII. wieder anzusteigen. Jetzt bleiben die Erreger bis zum 14. VIII., also noch weitere $1^1/_2$ Monate dauernd stark positiv im Blute. Eine am 6. VII. aus dem Blute dieser Ratte abgeimpfte weitere Ratte zeigt nach 6 Tagen zunehmende Erreger im Blute, verhält sich dann etwa 1 Monat lang wie die vorhergehende Ratte. Beide gehen am gleichen Tage (14. VIII.) ein. Aus einer von beiden weitere Rattenimpfung mit Organen und Nervensystem. In der Organratte erscheint ein Stamm, welcher das Tier nach 10 Tagen tötet. In der Nervenratte dagegen wächst ein Stamm, welcher fast 5 Monate, nämlich bis zum 25. XI., dauernd spärlich im Blute nachweisbar bleibt, dann aber verschwindet. Das Tier wird noch weitere 5 Monate beobachtet und bleibt dauernd frei von Erregern. Eine am 13. X. aus ihrem Blute reichlich infizierte weitere Ratte geht am 5. Tage mit spärlichen Erregern an. Dieselben nehmen in den nächsten 7 Tagen mäßig zu. Am 28. X. ist das Tier sehr schwach und wird getötet. Mit seinem Blut (8 ccm) mit reichlich Erregern wird ein Kaninchen (K. 2) intravenös infiziert. Die eingebrachten Erreger sind am 3. Tage aus dem Blute verschwunden. Da nach weiteren 18 Tagen weder Erreger im Blute sichtbar geworden sind, noch irgendwelche Krankheitserscheinungen bei dem Tier sich eingestellt haben, wird das Tier entblutet, um den Verbleib der Trypanosomen aufzuklären. Organe und Nervenverimpfung wie bisher. Die Organratte wird vom 19. XI. bis zum 12. I. beobachtet und bleibt dauernd negativ. Die Nervenratte dagegen geht am 9. Tage mit spärlich Erregern an, bleibt fast 2 Monate dauernd spärlich positiv, wird dann negativ, um am 12. II. interkurrent einzugehen.



Die mitgeteilten Versuche weisen sämtlich in ihrem Ergebnis nach einer bestimmten Richtung. Überall ist erkennbar, daß die Erreger, welche aus dem Nervensystem herausgezüchtet werden, in ihrer Virulenz offenbar gegenüber dem Ausgangsstamm stark herabgesetzt sind.

Diese Virulenzabschwächung geht besonders bei K. 200 nach der zweiten Übertragung von Ratte zu Ratte so weit, daß der Erregerstamm das Tier überhaupt nicht mehr zu töten vermag, vielmehr nach mehrmonatigem Verweilen darin aus dem Blute ganz verschwindet.

Diese Virulenzabschwächung hätte möglicherweise ihre Ursache in irgendwelchen Einwirkungen haben können, die von den Organverreibungen direkt ausging, also in der Versuchstechnik begründet war. Ich habe deshalb derartige Organbreie von einem gesunden Kaninchen hergestellt und diesen Trypanosomen in spärlicher Menge zugefügt, dann die Gemische $^3/_4$ Stunden im Brutschrank belassen und nun je eine Ratte damit intraperitoneal gespritzt. Die Tafel 16 zeigt, daß eine Beeinflussung der Erregervirulenz in keinem Falle nachweisbar war.

Tafel 16.

Injektion 1. IV.	Leber	Knochenmark	Gehirn	Stamm-Kontrolle
2. IV.	+ w	+ w	+ w	+
3. IV.	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
4. IV.	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
5. IV.	tot	tot	tot	tot

Man hätte weiter annehmen können, daß der verschiedene Infektionsverlauf bei Organ- und Nervenratten auf quantitativen Differenzen beruhte und, daß vielleicht in der Nervenaufschwemmung an sich schon spärliche Erreger durch die Manipulationen bei der Herstellung der Aufschwemmung (Zeitverlust, Abkühlung usw.) in ihrer Lebensfähigkeit geschädigt seien. Um dies auszuschließen, wurde eine denkbarst spärliche Trypanosomenaufschwemmung mit normalem Kaninchengehirnbrei in vitro zusammengebracht und bei Zimmertemperatur so lange stehen gelassen, bis die Erreger im mikroskopischen Bilde größtenteils unbeweglich und z. T. bereits aufgequollen erschienen. Dann wurden mit dieser Aufschwemmung 3 Ratten infiziert.

Der Versuchsverlauf (Tafel 17) zeigte, daß eine solche Infektion, wenn sie überhaupt anging, stets in typischer Weise innerhalb weniger Tage zum Tode verlief.

Danach bleibt nur die Annahme übrig, daß in der Tat diejenigen Erreger, welche bei der sekundären Aussaat in



Tafel 17.

	Ra	Rb	Rc	Stamm-Kontrolle
28. X.	Inf.	—	—	+ sw
29. X.	+ sw	—	—	+++
30. X.	+	—	—	+++
31. X.	++	—	—	tot
1. XI.	+++	—	+ sw	
2. XI.	tot	—	+	
3. XI.		—	++	
4. XI.		—	+++	
5. XI.		—	+++	
6. XI.		—	tot	

das Nervensystem gelangen, dort eine Veränderung ihrer Virulenz im Sinne einer manchmal sehr starken Abschwächung erleiden können.

Mit allem Vorbehalt glaube ich weiterhin die Versuche K. 196 und K. 200 dahin deuten zu müssen, daß solche **abgeschwächten Erregerstämme,** wenn man sie auf einen gesunden Organismus überträgt, unter Umständen **nur im Nervensystem** wiedergefunden werden. Bei weiterer Bestätigung dieser merkwürdigen Versuchsergebnisse würde man den abgeschwächten Stämmen aus dem Nervensystem eine gewisse **Neurotropie** zuerkennen müssen.

Soweit meine experimentellen Ergebnisse. Weitere Versuchsreihen, welche im Gange sind, sollen dazu dienen, die bisher gewonnenen Resultate zu ergänzen und die Kenntnis des gesamten Krankheitsbildes der Trypanosomiasis beim Kaninchen, besonders im Hinblick auf die Parallele der Syphilis zu erweitern.

Ich bin mir vollkommen bewußt, daß es noch zahlreicher und langwieriger Forschungen bedarf, bis sich solche Ergebnisse mit einiger Sicherheit für die Pathologie der Syphilis werden verwenden lassen.

Je mehr man sich jedoch mit der Pathologie des Syphilisablaufes unter den oben erörterten Gesichtspunkten beschäftigt, desto mehr wird es klar, daß in der Syphilislehre vielfach eine gewisse Unklarheit der Fragestellung dem Fortschritte entgegensteht. Ich wies schon darauf hin, daß z. B. bei den Erörterungen über die Immunitätsvorgänge bei der Syphilis, die Umstimmung der Gewebe mit den mutmaßlichen Schutzstoffbildungen zusammengebracht wird, nicht zum Nutzen einer klaren Problemstellung. Dazu kommt dann noch vielfach die merkwürdige Gleichstellung der „Reagine", welche die WaR. nachweist, mit hypothetischen Immunstoffen. Das Eine ist eben so unberechtigt wie das andere, denn einmal kennen wir zahlreiche Beobachtungen negativer WaR. bei positiver Luetinreaktion, und andererseits könnte



ich mir sehr wohl vorstellen, daß ein Syphilitiker eben durch sehr gute Schutzstoffbildung in die Latenzperiode übergeht und deshalb negative WaR. aufweist. Besonders bei Trinchese in seinen Erörterungen über die Infektions- und Immunitätsgesetze bei materner und fötaler Lues tritt diese zunächst durch nichts begründete Gleichstellung hervor.

Ich glaube, daß man für weitere Forschungen auf diesem Gebiete scharf unterscheiden sollte zwischen **3 Gruppen von Erscheinungen** welche zwar sämtlich ihren Ursprung der Tätigkeit der Spirochäten verdanken, welche aber ihrem Wesen nach verschieden nebeneinander herlaufen. Diese 3 Erscheinungsgruppen sind:

1. Echte Antikörperbildung (bisher hypothetisch).
2. Eine Stoffwechselanomalie, welche durch die WaR. nachweisbar ist.
3. Eine veränderte Reaktionsfähigkeit der Gewebe auf die Spirochäten und ihre Produkte. (Durch Luetin nachweisbar.)

An der Notwendigkeit, diese 3 Gruppen streng zu scheiden, kann die Tatsache nichts ändern, daß wahrscheinlich Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Erscheinungsgruppen bestehen, daß die eine vielleicht die andere im gewissen Sinne bedingt. Die voraufgehende Erkenntnis der Einzelerscheinung wird später die Wechselbeziehungen desto leichter erkennen lassen.

Meine Untersuchungen an der Kaninchen-Trypanosomiasis haben zum Ziele zunächst nur alle die Fragen, welche mit der Antikörperbildung zusammenhängen. Ich glaube, daß sie in dieser Richtung immerhin einige Einblicke in das verwickelte Geschehen bei der Syphilis gewähren und deshalb praktisch nicht ganz ohne Bedeutung bleiben werden.

Zusammenfassung.

Durch weiteren Ausbau früherer Versuche wird in der genitalen primären Trypanosomiasis des Kaninchens ein neues, wohlumschriebenes Krankheitsbild abgegrenzt.

Die Ausbildung typisch gestalteter Trypanosomenschanker am Genitale mit folgender indolenter Leistendrüsenschwellung gestattet das Versuchsmaterial als „Paradigma" der primären Syphilis zu verwenden. Dabei ist bei der Mannigfaltigkeit der Infektionsorte am Auge, Scrotum und Genitale das Anbringen einer ganzen Anzahl von Superinfektionen möglich.

Coitusinfektionen sind bisher nicht gelungen.



Eine Penetrationsfähigkeit durch gesunde, intakte Schleimhäute scheint dem Trypanosoma Brucei nicht zuzukommen. Kleine Verletzungen jedoch lassen den Erreger sofort eintreten.

Bei schwacher Infektion (durch Injektion) bildet sich stets an der Infektionsstelle ein Primäraffekt aus, während bei sehr starker Infektion sofort die Allgemeininfektion ohne Schankerbildung die Regel ist. (Trypanosomiasis d'emblée.) Der Verlauf stimmt in solchen Fällen mit dem bei intravenöser Injektion vollständig überein.

Bei lokaler Infektion treten meist gleichzeitig mit, zuweilen aber schon vor der Ausbildung des Primäraffektes spärliche Erreger im Blute auf. Diese sind biologisch Angehörige des Ausgangsstammes. Unter dem Einfluß der etwa vom 4. Tage post inf. beginnenden Antikörperentwicklung verschwinden diese metastasierten Erreger aus dem Blute, ohne außerhalb des P. A. mit den Geweben in Reaktion getreten zu sein.

Die Erreger in den stark geschwollenen Drüsen („indolenten Bubonen") gehören ebenfalls dem Ausgangsstamme an. Das Krankheitsbild vollausgebildeter Primäraffekt mit starker regionärer Leistendrüsenschwellung und kreisenden Erregern im Blute ist demnach biologisch noch der Primärperiode zuzurechnen.

Erst mit der Ausbildung eines serumfesten Rezidivstammes beginnt die Sekundärperiode und damit die Generalisierung der Erkrankung mit den überall auftretenden entzündlichen Hautreaktionen („Gewebstrypanosomen").

Alle diese für die Trypanosomiasis des Kaninchens festgestellten Tatsachen werden in einer Kurventafel zusammengefaßt (Tafel 2).

Die klinischen Erfahrungen und bisherigen experimentellen Ergebnisse lassen es möglich erscheinen, daß für die Syphilis des Menschen ähnliche Verhältnisse maßgebend sind. Die bisher bekannten Tatsachen können in einer Kurventafel (Tafel 5) vereinigt werden, deren jetzt noch fehlende Kurvenabschnitte sich auf dem Wege des Analogieschlusses nach dem Vorbilde der Trypanosomenkurven (Tafel 2) ergänzen lassen.

Diese Arbeitshypothese läßt bei geeigneter Versuchsanordnung wertvolle Aufschlüsse auch bei der experimentellen Syphilis erhoffen. Für solche Versuche muß als Grundsatz gelten, daß jeder Erregerstamm immer nur mit den gegen ihn gebildeten Antikörpern in Reaktion gebracht wird, da mit beliebigen Erregern nicht auf irgendwelche Antikörper reagiert werden kann, vielmehr nur die aufeinander passenden exakte Versuchsergebnisse zeitigen können. Dieser Forderung entsprechen die bisher in der Literatur niedergelegten Resultate der Syphilisforschung nicht.



In zahlreichen Sterilisierungsversuchen (mit einmaliger Salvarsaninjektion) wird die Dosis sterilisans für die Primärperiode und für die Sekundärperiode ermittelt.

Es werden festgestellt:

1. Für die Primärperiode 0,005 g pr. kg und zwar ohne Rücksicht auf den Grad der Entwicklung des P. A., der Drüsenschwellung und der Blutinfektion.
2. Für die Sekundärperiode 0,025—0,03 g pr. kg, d. h. die zur Sterilisierung erforderliche Salvarsanmenge steigt mit dem Augenblick der Generalisierung auf das 5—6fache an.

Dabei ist nicht die Ausbildung des serumfesten Rezidivstammes an sich für die Erhöhung der notwendigen Dosis ohne weiteres maßgebend, sondern erst die vollzogene Gewebsreaktion, welche sich in dem „Exanthem" klinisch ausdrückt.

Der möglichen Wechselwirkung zwischen biologischer Eigenart der Erreger und der mehr oder weniger zufälligen immunisatorischen Einstellung des befallenen Organismus gelten weitere Untersuchungen. Die Beziehungen zwischen mütterlichem und kindlichem Organismus bei der Infektion einer tragenden Hündin mit Trypanosoma Brucei werden zum Ausgangspunkt solcher Forschungen genommen.

Die Hündin wirft zur Zeit des Überganges von der Primärperiode in die Sekundärperiode 4 gesunde Junge. Im Blute der Mutter werden reichlich Antikörper gegenüber dem Ausgangsstamm gefunden. In etwas geringerer Menge sind diese auch in der Milch feststellbar. Durch diese gehen sie offenbar in gewisser Menge durch Säugung auf die Jungen über, in deren Blute sie deutlich nachgewiesen werden können (Säugungsimmunität).

Je ein Junges wird infiziert

1. mit dem Ausgangsstamm,
2. mit dem serumfesten Rezidivstamm, welcher inzwischen im Blute der Mutter erschienen ist.

Der Hund B. entwickelt sich fast normal, wie seine nichtinfizierten Geschwister.

Der Hund A dagegen verfällt einer septisch verlaufenden Trypanosomiasis, nimmt an Gewicht ab, bleibt im Wachstum stark zurück, wird „greisenhaft" atrophisch und geht nach 21 Tagen zugrunde.

Es ergibt sich somit die paradoxe Tatsache, daß das Junge, welches an sich gesund geboren ist, eben deshalb durch die mütterlichen Krankheitserreger besonders schwer geschädigt wird, weil die in der Mutter vorhandenen Schutzstoffe auf das Kind durch Säugung übergegangen sind.



Die Säugungsimmunität wird dem Kinde zum Verhängnis, denn es ist nun durch die mütterlichen Krankheitserreger besonders schwer gefährdet.

Beim Menschen werden in der Milch einer Wöchnerin, $^3/_4$, 3 und 5 Stunden nach der Injektion von Neo-Salvarsan Dos. 4, nur geringe Spuren auf Trypanosomen wirksamer Salvarsanreste nachgewiesen und diese in einer gebundenen Form, aus welcher sie erst durch Erhitzen frei gemacht werden können.

Schließlich wird noch über Versuche berichtet, welche die Aufklärung von Verschiedenheiten der Erregerverteilung im Organismus zum Gegenstand haben.

Dabei wird die Dosis sterilisans von 0,0278 bis 0,03 Altsalvarsan pro Kilo als auch für das Zentralnervensystem des Kaninchens geltend festgestellt.

Geht man mit der Dosis nur wenig unter diese Dosis sterilisans, so bleiben Erreger meist nicht etwa nur in dem schwer zu beeinflussenden Nervensystem zurück, sondern auch in allen übrigen Organen. Nur in einigen Fällen wuchsen aus dem Nervensystem noch Erreger, während die übrigen Organe und das Blut steril blieben (Feststellung durch Rattenimpfung).

Bei Isolierung von einzelnen Stämmen wächst mehrfach aus dem Nervensystem fast sterilisierter Kaninchen ein Stamm, welcher in seiner Virulenz deutlich abgeschwächt ist gegenüber dem Ausgangsstamm. Die Ratten bleiben z. T. bis zu 5 Monaten leben, zeigen dauernd Trypanosomen im Blute, aber keine Krankheitserscheinungen.

Einflüsse des Organbreies und der schädigenden Manipulationen auf die Erreger werden durch Kontrollversuche ausgeschlossen. Danach bleibt nur die Annahme übrig, daß diejenigen Erreger, welche bei der sekundären Aussaat in das Zentralnervensystem gelangen, dort eine Veränderung ihrer Virulenz im Sinne einer manchmal sehr starken Abschwächung erleiden können. Mit dem Vorbehalt weiterer Bestätigung müssen ferner einige Versuche dahin gedeutet werden, daß solche abgeschwächten Erregerstämme, wenn man sie auf einen gesunden Organismus überträgt, unter Umständen nur im Nervensystem wieder gefunden werden. Man würde den abgeschwächten Stämmen aus dem Nervensystem also eine gewisse Neurotropie zuerkennen müssen.

3 Gruppen von Erscheinungen müssen bei weiterer experimenteller Syphilisforschung scharf getrennt werden:

1. Echte Antikörperbildung (bisher hypothetisch).
2. Eine Stoffwechselanomalie, welche durch die WaR. nachweisbar ist.



3. **Eine veränderte Reaktionsfähigkeit auf die Spirochäten und ihre Produkte (durch Luetin nachweisbar) („Umstimmung").**

Die mitgeteilten Untersuchungen beziehen sich vorläufig ausschließlich auf die erste Gruppe.

Literatur.

Aschheim, Zur Behandlung des hereditärsyphilitischen Säuglings durch Behandlung der stillenden Mutter mit Salvarsan. Zentralbl. f. Gynäkol. 1911, Nr. 31. — Braun und Teichmann, Versuche zur Immunisierung gegen Trypanosomen. Gustav Fischer. Jena. 1912. — Bruck, Im Handbuch Kolle-Wassermann. **7**. 1913. — Cozanet, zit. nach Neisser, Beiträge. Berlin. 1911. — Darré und Géry, Etude anatomo-pathologique des érythèmes trypanosomiasiques. Bull. de la soc. path. exotique 1910, S. 728—732. — Disse, zit. nach Römer, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 46, S. 1150. — Dobrovits, zit. nach Ehrlich-Hata. Berlin. 1910. — Duhot, Unerwartete Resultate bei einem hereditär syphilitischen Säugling nach Behandlung der Mutter mit 606. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 35. — Ehrlich, Über Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschr. f. Hyg. **12**, 183. 1892. — Ders., Über Partialfunktionen der Zelle. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 3. — Ders. und Hata, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin. 1910. — Ders., Roehl und Gulbranson, Über serumfeste Trypanosomenstämme. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1909 **3**, 296. — Emmerich und Hallenberger, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. **23**, H. 1. 1919. — Finger und Landsteiner, Untersuchung über Syphilis an Affen. Sitzungsbericht der königl. Akademie der Wissenschaft in Wien. **114** u. **115**. — Franke, Therapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankungen. Gustav Fischer. Jena. 1905. — Halberstädter, Untersuchungen bei experimentellen Trypanosomenerkrankungen. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **38**, Originale. — Hoffmann, E., Atlas der ätiologischen und experimentellen Syphilisforschung. Berlin. 1908. — Jendrássik, Allgemeine Betrachtungen über die Syphilis und speziell über die Nervenlues. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 27. — Jesionek, Salvarsanmilch. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 22. — Koch, Bericht über die Tätigkeit der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 51, 1907, Nr. 2 u. 46. — Kolle, Über Spontanübertragung der Kaninchensyphilis. Dermatol. Zeitschr. **27**, H. 6. — Kraus und Volk, Sekundäre Syphilis bei Rhesus. 9. Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Bern 1906. S. 246. — Levaditi, De l'immunité acquise dans la syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Referate 1910, S. 277. — Ders. und Stanesco, Immunisation des spirilles par action des anticorps „in vitro". Bull. de la soc. pathol. exotique 1910, S. 353. — Metschnikoff und Roux, Etudes expérimentales sur la Syphilis. Ann. de l'inst. Pasteur **17**, 809. 1903, 1904 u. 1905. — Moore, Über das Vorhandensein des Treponema pallidum im Gehirn der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **66**, 1. u. 2. Heft. — Neisser, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin. 1911. — Ders. und Bruck, Immunisierungsversuche. Abschnitt XII in Neissers Beiträge. Berlin. 1911. — Noguchi und Moore, A demonstration of Treponema pallidum in the brain in cases of general paralysis. Journ. of experim. med. 1913. **17**. — Plaut, Technische und biologische Erfahrungen mit 606. Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 48. — Pürckhauer, Neissers Beiträge. 1911. Abschnitt XVII, S. 569. — Ransom, zit. nach Römer, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 46, S. 1150. — Raubischek, zit. nach Ehrlich-Hata. Berlin. 1910. — Reiss,



Über die Haltbarkeit des Begriffes „primäre Syphilis" als rein lokale Affektion. Dieses Archiv **58**, 69. — Ringenbach, Sur un cas de la maladie du sommeil chez l'Européen avec phénomènes cutanés particuliers. Bull. de la soc. path. exotique. 1913, Nr. 9, S. 628. — Ritter, Verein f. innere Medizin und Kinderheilkunde, Berlin. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 51. — Ritz, Über Rezidive bei experimenteller Trypanosomiasis. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 27. — Ders., Über Rezidive bei experimenteller Trypanosomiais. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. **20**. 1916. — Römer, Untersuchungen über die intrauterine und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Descendenten. Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 46, S. 1150. — Ders., Bericht über die 33. Versammlung der Heidelberger Ophthalmolog.-Vers. 1906. — Schaudinn, Generationswechsel bei Trypanosoma und Spirochäte. Arbeiten aus dem Kaiserl. Reichsgesundheitsamt. **20**, Heft 3. — Schilling in Kolle und Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. VII. — Scholtz, Königsberger Naturforscherversammlung 1910. — Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 41. — Siebert, Über Analogien in den Immunitätsverhältnissen zwischen der experimentellen Syphilis und der experimentellen Taubenpocke. Neissers Beiträge. Berlin. 1911. — Spielmeyer, Experimentelle Tabes bei Hunden (Trypanosomen-Tabes). Münch. med. Wochenschr. 1906. — Ders., Die Trypanosomenkrankheiten und ihre Beziehungen zu den syphilogenen Nervenkrankheiten. G. Fischer. 1908. — Ders., Paralyse. Tabes. Schlafkrankheit. Ergebnisse der Neurologie und Psychiatrie. I. Bd. 1. u. 2. Heft. — Swift und Ellis, Journ. of experim. med. **18**, Nr. 4. 1913. — Stargardt, Zur Ätiologie der parenchymatösen Keratitis. Bericht über die 99. Versammlung der Heidelberger Ophthalmol.-Gesellschaft. 1913. — Ders., Über Protozoen im Auge. Bericht über die 33. Versammlung der Heidelberger Ophthalmologen-Gesellschaft. 1906. — Ders., Syphilis und Trypanosomiasis (Schlafkrankheit). Dermatol. Wochenschr. **58**, Ergänzungsheft. 1914. — Stock, Über experimentelle Keratitis parenchymatosa durch Trypanos. Brucei. 33. Heidelberger Ophthalmol.-Gesellschaft. 1906. — Stühmer, Zur Topographie des Salvarsans und Neosalvarsans. Dieses Archiv **120**, H. 2. — Ders., Über lokale („primäre") Krankheitserscheinungen an der Stelle der Infektion bei der Nagana-Erkrankung des Kaninchens („Trypanosomenschanker") usw. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **24**, Heft 4. — Ders., Salvarsanserum I—III. Mitteilung. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 14, 20, 49. — Taege, Über die erfolgreiche Behandlung eines syphilitischen Säuglings durch Behandlung einer stillenden Mutter mit 606. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 33. — Thiroux, Lésions de la trypanosomiases humaines. Bull. de la soc. de path. exotique **2**, 532. 1909. — Tomascewski, Übertragung der experimentellen Augensyphilis des Kaninchens von Tier zu Tier. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 21. — Torday, Salvarsanbehandlung bei hereditär syphilitischen Säuglingen. Budapest. Orvosi Ujsag 1911, Nr. 1. — Trinchese, Infektions- und Immunitätsgesetze bei materner und fötaler Lues. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 19. — Uhlenhut und Emmerich, Über das Verhalten des Kaninchenhodens bei experimenteller Trypanosomen- und Spirochäteninfektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — Uhlenhut und Mulzer, Syphilitische Allgemeinerkrankung bei Kaninchen. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. — Ders., Zur experimentellen Kaninchen-Affensyphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1910, S. 1169. — Wassermann, Über die Wassermannsche Reaktion und biologische Studien in bezug auf Therapie sowie Bekämpfung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 33. — Weiler, Über die Behandlung der Syphilis mit Arsenobenzol. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 50. — Wohlbach und Binger, Über den Weg der Infektion bei Trypanosomen- und Spirochätenerkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 19, S. 877.

Zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria.

Von

Prof. Dr. **Ludwig Török** und Dr. **Emerich Lehner.**

(Aus der Abteilung für Hautkrankheiten der Poliklinik in Budapest.)

Die Kontroverse über die Angioneurosen hat sich allmählich gemildert. Wenn wir nicht irren, hat die Zahl jener, welche die Lehre von den Angioneurosen so fest und uneingeschränkt wie zuvor verfechten, stark abgenommen. Insbesondere wird wohl die Auffassung, derzufolge die Urticaria, die Erytheme und verschiedene blasenbildende Hautentzündungen, wenn sie vom Innern des Körpers her erzeugt werden, auf eine pathologische Einwirkung von seiten der Gefäßnerven zurückzuführen seien, derzeit nicht mehr allzu viele Vertreter besitzen. Eine endgültige Einigung ist aber noch immer nicht vorhanden und so wird das Herbeischaffen weiteren Materials nicht als überflüssig erscheinen. Im folgenden soll daher ein weiterer Beitrag zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria geliefert werden.

Für die meisten, welche von den Resultaten der Cohnheimschen Untersuchungen über die Entzündung Notiz genommen haben, handelt es sich bei der Entscheidung der Frage, ob die pathologischen Prozesse der Haut, welche als Angioneurosen aufgefaßt wurden, und unter diese in erster Reihe die Urticaria, welche geradezu als Repräsentant dieser Gruppe angesehen wurde, Entzündungen seien, oder nicht. Denn im ersteren Falle müssen ja die Ergebnisse Cohnheims auch für sie Geltung haben, d. h. ihre Entstehung muß auf die lokale Einwirkung der entzündungerregenden Noxe und nicht auf eine pathologische Fernwirkung der Gefäßnerven zurückgeführt werden. So hat z. B. Unna, als er die angioneurotische Natur bestimmter Prozesse und unter diesen auch die der Urticaria verfocht, nie der Annahme einer angioneurotischen Entzündung in dem Sinne gehuldigt, daß er die Entstehung der Entzündung auf den Einfluß der vasomotorischen Nerven zurückgeführt hätte, sondern er hat angenommen, daß sich die vasomotorische Störung bloß der Entzündung beigeselle; bei reinen Angioneurosen aber, zu welchen er auch die Urticaria zählte, vertrat er den Standpunkt, daß ihr Ödem kein entzündliches, sondern ein infolge einer Inkoordination im Tonus der Gefäße hervorgerufenes Stauungsödem sei. Neisser hinwieder löste die gleiche Schwierigkeit, vor welcher er sich in



bezug auf die Pathogenese der Urticaria befand, auf die Weise, daß er ihre Entstehung auf eine gleichzeitige Irritation der sensiblen, gefäßerweiternden Nerven und derjenigen Fasern bezog, welche nach Heidenhayns Lehre, die Lymphsekretion in den kleinsten Blutgefäßen beherrschen und die Urticaria als eine sensible und gleichzeitig auch als vasomotorisch-sekretorische Neurose auffaßte.

Nun läßt sich aber der histologische Nachweis, daß die Urticaria eine Entzündung ist, mit Leichtigkeit liefern. Vidal hat schon im Jahre 1880 die Auswanderung weißer Blutzellen aus den Blutgefäßen bei der Urticaria beschrieben und dieser Befund wurde später von Wolff bestätigt. Gilchrist hat bei der Urticaria factitia die Auswanderung weißer Blutzellen gesehen und Philippson auf dem XVI. internationalen medizinischen Kongreß einige Präparate von Urticaria demonstriert, in welchen die Auswanderung weißer Blutzellen zweifellos nachweisbar war. Auch Jadassohn und Roth fanden eine Auswanderung weißer Blutzellen bei der Urticaria. Dagegen konnten weder Bruck, noch Jadassohn bei der Urticaria factitia die Emigration weißer Blutzellen beobachten. Die geringe Zahl der einschlägigen Untersuchungen und die teilweise kontroversen Ergebnisse ließen es als erwünscht erscheinen, weiteres Material zu sammeln. Im folgenden teilen wir unsere Ergebnisse mit.

1. Urticaria im Verlaufe eines Magenkatarrhs. Einbettung in Paraffin. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Befund: Starke Erweiterung der papillären und subpapillären Blutgefäße. Ödem der Papillarschicht. In der Umgebung der Blutgefäße vorzüglich mononucleäre weiße Blutzellen in verschiedener, aber nirgends großer Zahl. Fibrin (nach Weigert) nicht nachweisbar. Excision der Quaddel nach zweistündigem Bestande.

2. Generalisierte Urticaria aus unbekannter, innerer Ursache. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Befund: Erweiterte papilläre und subpapilläre Blutgefäße. Ödem der Papillarschicht. Zahlreiche mononucleäre Lymphocyten in der unmittelbaren Umgebung der erweiterten Blutgefäße.

3. Urticaria generalisata seit drei Tagen aus unbekannter innerer Ursache. Excision einer stark entwickelten Quaddel nach einem Bestande von mehreren Minuten. Ein Mantel von Lymphocyten umgibt einige Blutgefäße der Papillen und des Subpapillarnetzes, sowie auch einzelne tiefer gelagerte Gefäße. Das Ödem läßt sich bis in das Stratum reticulare verfolgen, wenn es auch infolge der Härtung nicht eben ausgesprochen ist.

4. Urticaria nach Wanzenbiß. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Die Emigration von mono- und polynucleären Leukocyten ist recht stark und vorzüglich auf die Umgebung der oberflächlichen Blutgefäße bis in die höheren Lagen des Stratum reticulare beschränkt. Fibrin im ödematösen Gewebe nachweisbar (Weigertsche Färbung).

5. Urticariaquaddel von einem Hunde hervorgerufen durch Einstich eines mit Morphinlösung gefüllten Glascapillarröhrchens. Hämatoxylin. Erweiterte Blutgefäße im Papillarkörper, starkes Ödem, einige stark erweiterte Lymphgefäße ebendaselbst. Ziemlich starke Emigration weißer Blutzellen. Diese sind vorzüglich in der Umgebung der Blutgefäße zahlreich.



6. Fall von Dermographismus (Urticaria factitia). Excision 10 Minuten nach Entwicklung der Quaddel. Paraffineinbettung. Hämatoxylin-Eosin. Papilläre und subpapilläre Gefäße erweitert. Einige mononucleäre weiße Blutzellen in ihrer unmittelbaren Umgebung.

7. Fall von Dermographismus. Excision zwei Stunden nach Entwicklung der Quaddel. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Eine größere Anzahl von mononucleären weißen Blutzellen in der unmittelbaren Nachbarschaft der erweiterten papillären und subpapillären Blutgefäße. Einzelne Lymphocyten zerstreut im leicht ödematösen Gewebe des Papillarkörpers. In einzelnen Papillen erscheinen Lymphocyten in etwas größerer Anzahl.

Aus diesen Untersuchungen geht mit Bestimmtheit hervor, daß die Urticariaquaddel, ob sie nun durch innere oder äußere Ursachen hervorgerufen wurde, den charakteristischsten Befund der akuten Entzündung: die Auswanderung weißer Blutzellen, neben Ödem und Erweiterung der Blutgefäße aufweist. Unsere Befunde stehen demnach im Einklange mit den oben angeführten Resultaten von Vidal, Wolff, Philippson und Jadassohn-Rothe. Sie liefern auch eine Bestätigung des Befundes Gilchrists, der, wie schon erwähnt, die Auswanderung weißer Blutzellen auch bei der Urticaria factitia nachweisen konnte. Der Gegensatz zwischen dem Befunde Gilchrists und Jadassohn-Rothes läßt sich durch die Annahme lösen, daß die Präparate des ersteren von einer älteren Quaddel herrührten, während Jadassohn und Rothe vermutlich eine frisch entstandene untersucht haben. Wir haben nämlich bei der histologischen Untersuchung des durch mechanische Reizung hervorgerufenen urticariellen Ödems nach einem Bestande von 10 Minuten die Auswanderung der weißen Blutzellen bloß in sehr geringen Spuren nachweisen können (Fall 6), während sie nach 2 Stunden ganz manifest wurde (Fall 7). Die zelluläre Auswanderung kann demnach in ganz frischen Fällen von Urticaria factitia so gering sein, daß sie im histologischen Bilde gar nicht auffällt, oder möglicherweise überhaupt noch nicht begonnen haben. Das wäre nach unserer Annahme bei der Urticaria factitia der Fall gewesen, welcher von Jadassohn-Rothe untersucht wurde.

Török und Vas haben schon vor längerer Zeit auf Grund des Nachweises eines größeren Eiweißgehaltes im urticariellen Ödem die Folgerung gezogen, daß die Urticariaquaddel eine Entzündung darstelle, eine Annahme, die nun mit den Resultaten einer größeren Anzahl histologischer Untersuchungen im Einklang steht.

Es unterliegt demnach nunmehr keinem Zweifel, daß die Urticariaquaddel eine Entzündung ist. Hieraus ergibt sich aber notwendigerweise die Folgerung für ihre Pathogenese, welche aus den Cohnheimschen Untersuchungen für die Pathogenese der Entzündung im allgemeinen abzuleiten war. Durch diese Untersuchungen wurde festgestellt, daß die am vasomotorischen Nervensystem ausgeführten Ein-



griffe niemals Entzündungen im Ausbreitungsbezirke dieser Nerven zur Folge haben und daß es gelingt, die Entzündung in durchaus unveränderter Weise und prompt an Teilen hervorzurufen, welche außer aller Verbindung mit dem Nervensystem gesetzt sind. Hieraus folgt, daß das Zustandekommen der Entzündungen und damit auch das der Urticaria nicht auf eine pathologische Funktion des vasomotorischen Nervensystems, sondern auf lokale Schädigungen der Blutgefäßwände bezogen werden muß.

Bekanntlich hat Philippson experimentell urticarielle Hautentzündungen beim Hunde nach Unterbrechung sämtlicher Verbindungen der Haut mit den vasomotorischen Zentren hervorgebracht. Hierdurch wird auch noch der Annahme der Boden entzogen, daß die Urticaria eine besondere Form der Entzündung darstelle, welche im Gegensatze zu den übrigen Entzündungen, unter dem Einflusse der vasomotorischen Zentren entstehe.

Sofern es sich um eine vom Innern des Körpers her erzeugte Urticaria handelt, kann die lokale Schädigung der Blutgefäßwände bloß dadurch zustande kommen, daß das schädigende Agens auf dem Wege des Transportes durch den Blutstrom an die Hautstelle gelangt, an welcher sich die Quaddel entwickelt; wir haben es demnach in diesen Fällen mit einer hämatogenen Entzündung zu tun. Die Annahme der hämatogenen Entstehungsweise bietet eine befriedigende Erklärung für das Zustandekommen aller Fälle von innerer Urticaria, selbst für die sog. psychische Urticaria. Hierauf hat einer von uns (Török) schon vor längerer Zeit aufmerksam gemacht und Jadassohn - Rothe sind bereit diese und ähnliche Erklärungen gelten zu lassen. Es würde sich demnach in diesen Fällen um die Resorption von Produkten einer abnormen Verdauung handeln, welche durch die Veränderung in der Ausscheidung des Verdauungssaftes bedingt ist, welch letztere durch die seelische Erregung verursacht wird (Török), oder überdies noch um die Resorption von Sekretionsprodukten der Drüsen mit innerer Sekretion, welche durch zentrale Reizung veranlaßt wird (Jadassohn - Rothe). Die resorbierten Substanzen gelangen in das Blut und erzeugen dann auf hämatogenem Wege die Urticaria.

Wir wollen es übrigens nicht unterlassen auch an dieser Stelle wieder zu erklären, daß in vielen Fällen sog. psychischer Urticaria die psychische Erregung beim Entstehen der Urticaria vermutlich überhaupt keine Rolle gespielt hat, daß diese daher fälschlich als psychische Urticaria gedeutet werden. Um bloß ein Beispiel statt vieler anzuführen: so wird man eine Nesseleruption, von welcher eine Patientin Giberts nach einem Diner befallen wurde, jedenfalls eher geneigt sein auf irgendeine der genossenen Speisen zurückzuführen, als auf die zudringlichen



Bemerkungen ihres Tischnachbars, welche Gibert hierfür verantwortlich macht.

Die Urticariaquaddel ist unser Meinung nach die leichteste und flüchtigste Form der Entzündung. Sie unterscheidet sich dem Wesen nach nicht von der allgemein als Entzündung anerkannten Form. Wir können der Argumentation Jadassohns nicht beipflichten, der, wie es scheint, geneigt ist, wesentliche Differenzen zwischen der urticariellen und der gewöhnlichen Form der Entzündung anzunehmen. Wir sehen z. B. keinen Unterschied in bezug auf die Raschheit der Entwicklung zwischen einer Urticaria nach lokaler Einwirkung einer urticariogenen Noxe und einer Dermatitis nach Verbrennung, keinen Unterschied in der Raschheit des Erscheinens der ersten pathologischen Hautveränderungen nach Einnahme einer Urticaria erzeugenden Speise (z. B. von Erdbeeren) und nach der von Antipyrin durch einen mit Antipyrin-Idiosynkrasie behafteten Menschen, der danach an einem bullösen Erythem erkrankt. Gestützt auf diese und ähnliche Beobachtungen ziehen wir es vor, aus der von Jadassohn und Rothe konstatierten Tatsache, daß die Morphiumquaddel sich wesentlich rascher entwickelt, als die „quaddelähnlichen Efflorescenzen" nach Einstich mit cantharidinsaurem Kali und nach Erfrierung mit CO_2 keine Schlüsse zu ziehen, namentlich nicht den Schluß, daß die Urticariaquaddel sich von der eigentlichen Entzündung dem Wesen nach unterscheidet. Daß die Substanzen, welche Urticaria erzeugen, ihre Wirkung bis zum Hervorrufen einer Entzündung höheren Grades nicht zu steigern imstande sind, können wir ebenfalls nicht als Differenz zwischen urticarieller und gewöhnlicher Entzündung annehmen. Das Paraphenylendiamin z. B., dessen urticariaerzeugende Fähigkeit von Philippson nachgewiesen worden ist, erzeugt auch sehr intensive Hautentzündungen und bekanntlich ruft auch das Antipyrin, von welchen Hári und Török den experimentellen Nachweis geliefert haben, daß es Urticaria erzeugen kann, selbst blasige Erytheme hervor. Tatsache ist bloß, daß gewisse Substanzen, wie z. B. das Morphin selbst in höchster Konzentration keine Entzündung von größerer Intensität und längerer Dauer hervorzurufen imstande sind, als die Urticaria, während andere schon in stärkster Verdünnung eine ständigere Entzündung erzeugen, andere hinwieder (z. B. das Carbol) in starker Verdünnung Urticaria, in stärkerer Konzentration aber ständigere Entzündung und selbst Nekrose erzeugen (Hári und Török). Tatsache ist des weiteren, daß die Fähigkeit gewisser Substanzen, schon in stärkster Verdünnung eine flüchtige Entzündung hervorzurufen, nicht unbedingt mit der Fähigkeit verbunden sein muß, bei Steigerung der Konzentration eine ständige Entzündung und endlich Nekrose hervorzurufen. Und endlich ist es eine Tatsache, das gewisse Stoffe, welche gewöhnlich überhaupt nicht entzündungserregend wirken, bei bestimmten



Individuen oder unter gewissen Bedingungen Entzündungen verschiedenen Grades und verschiedener Dauer zu erzeugen imstande sind. Diese Tatsachen führen zu Fragestellungen allgemeiner Bedeutung, welche außerhalb des Bereiches unseres Gegenstandes liegen und welche Bezug haben auf die Wirkungsweise der krankmachenden Noxen, auf die Überempfindlichkeit, Idiosynkrasie und Disposition und deren Beantwortung nicht bloß bei Entzündungen, seien sie nun flüchtiger oder ständiger Natur, sondern auch bei pathologischen Veränderungen anderer Natur, wie Hämorrhagien und Nekrosen, zu verwerten sein wird.

Literatur.

Unna, Vorlesungen über allgemeine Pathologie der Haut. VII. Angioneurosen. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **11**, Nr. 10. 1890. — Neisser, Experimentelle Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Urticaria. Dieses Archiv **96**, 241. 1909. — Vidal, L'union médicale **2**, Nr. 24. 1880. — Wolff, Lehrbuch der Hautkrankheiten 1893. — Gilchrist, zit. bei Kreibich. Dieses Archiv **95**, 435. — Jadassohn und Rothe, Zur Pathogenese der Urticaria. Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 11. — Török und Vas, Über den Eiweißgehalt des Inhalts verschiedener Blasen usw. Festschrift gewidmet M. Kaposi. Dieses Archiv 1900. — Philippson, Ricerche sperimentali sull. urticaria. Giorn. italiano delle malettie d. pelle 1899. — Török, Die Lehre von der angioneurotischen und hämatogenen Hautentzündung. Dermatol. Zeitschr. **17**, Heft 9. 1910. — Gibert, Traité patique des maladies spéciales de la peau. S. 72. 1840. — Hári und Török, Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Urticaria. Dieses Archiv **65**, 21. 1903.



Beitrag zur Ätiologie der Impetigo herpetiformis.

Von

Docent Prof. Dr. **Anton Trýb.**

(Aus der Dermatol. Universitätsklinik in Brünn.)

Mit 4 Textabbildungen.

In letzter Zeit wurden sämtliche bisher erschienenen Arbeiten über die Hebrasche Impetigo herpetiformis einer gründlichen Kritik unterzogen. Wir wissen, daß so manches zur Pemphigus-Gruppe gehörige Krankheitsbild früher hier eingereiht wurde. Durch die Zusammenfassung von Gavazzeni, Scherber u. a. wurde der klinische Begriff dieser Erkrankung definitiv klargelegt. Wir brauchen also nur ganz kurz die bekannten Tatsachen zu resumieren.

Die typische Primärefflorescenz der I. h. ist eine Pustel, niemals eine Vesikel. Die Pusteln erheben sich meist in herpetischer Anordnung auf einer mehr oder weniger entzündlichen Basis. Der ganze Prozeß beginnt meist in der Genitalgegend (Genitocruralfalte, Inguina) oder in der Axilla. Von da aus verbreitet er sich über die Haut des ganzen Körpers, in besonders ausgedehnten Fällen wird auch das Gesicht ergriffen. Nie wurden Pusteln an den Palmae oder Plantae beobachtet. Nach dem raschen Zusammenfließen der Pusteln bilden sich blätterteigartige, mürbe Krusten, unter denen die rote, meist nässende Papillarschicht liegt. Zur Entwickelung von Geschwüren oder zur Narbenbildung nach dem Abheilen des Prozesses kommt es nie. Die Erkrankung kommt schubweise, unter Fieberparoxysmen und Schüttelfrost, und verläuft immer schwer, sehr oft tödlich.

Histologisch finden sich epidermoidale Pusteln, die meist ganz oberflächlich gelagert sind. Sonst sind, außer einem Ödem in den äußeren Epithellagen keine charakteristischen Befunde zu verzeichnen. Bakteriologisch ist der Pustelinhalt steril. Eiterkokken müssen stets als sekundäre Infektion angesehen werden.

Ätiologisch blieb die Erkrankung lange vollständig unklar und auch heute ist die Ursache noch lange nicht erwiesen. Der Umstand, daß die Krankheit meist bei schwangeren Frauen beobachtet wurde, führte dazu, daß man die Schwangerschaft ätiologisch verantwortlich machte, doch sprachen Fälle bei Nichtschwangeren, Virginen, ja sogar bei Männern[1]) gegen diese Theorie.

[1]) Die maskuline Form wurde von Ehrmann u. a. bestritten.



In neuester Zeit sind jedoch Arbeiten erschienen, welche in die Frage der Ätiologie der I. h. etwas mehr Licht bringen. Meyer und Linser beobachteten einen Fall, der durch Einspritzungen von Serum normaler Schwangeren glänzend beeinflußt wurde. Dieser Umstand schien den Autoren genügend, die I. h. als eine Schwangerschaftstoxikose zu bezeichnen. Ziemann zieht auf Grund der bisherigen und eigenen Beobachtungen folgende Schlüsse: 1. I. h. ist eine Autotoxikose, bedingt durch Störungen des innersekretorischen Gleichgewichts. 2. Welche Organe der Ausgangspunkt der Störung sind, wissen wir nicht. 3. Die Injektion von normalem Schwangerschaftsserum ist in jedem Falle von I. h. der Schwangeren zu versuchen.



Abb. 1.

Nun bleibt aber noch die Frage der Ätiologie der I. h. bei Nichtschwangeren und Männern offen. In der Literatur war Wechselmann der Erste, der serologische Untersuchungen bei I. h. anstellte und u. a. auf die Veränderungen der Hypophyse und Thymus hinwies.

Nun zu unserem Falle:

In dem großen Militärspitale in Pardubitz (Böhmen) wurde im Sommer 1917 ein schwer fiebernder Soldat Z. J. aufgenommen. Es war ein 32jähriger Bauer, Vater von zwei gesunden Kindern; seine Frau und die ganze Verwandtschaft ebenfalls gesund. Er selbst immer gesund, litt aber seit Jahren an starken Kopfschmerzen.

Vor 11 Jahren erkrankte er zum erstenmale. Es zeigte sich in der Axillargegend ein Pustelausschlag, der sich nach etwa 6 Wochen über den ganzen Körper ausbreitete. Dabei hohes Fieber und Schüttelfrost. Die Krankheit dauerte fast 10 Monate, dann trat Besserung ein, neue Ausschläge bildeten sich nicht, die Haut wurde wieder normal, bis auf die Axillar- und Inguinalgegend, wo die Haut rot blieb und nach den Angaben des Patienten während der ganzen 11 Jahre nie normal wurde. Bei stärkerem Schwitzen kam es hier immer wieder zur Bildung einzelner Pusteln.

Die Anfälle mit starkem Fieber und Aussaat von Pusteln über den ganzen Körper wiederholten sich in anderthalbjährigen oder einjährigen Intervallen noch einige mal und dauerten immer 4 bis 8 Monate. Nach den Anfällen war der Mann immer stark herabgekommen, erholte sich jedoch immer wieder ziemlich rasch.



Im Jahre 1915 war der Kranke nach einem Anfall, der über 1/2 Jahr dauerte, fast ein Jahr gesund (bis auf die beschriebenen Veränderungen in der Axillar- und Inguinalgegend), so daß er assentiert wurde und ins Feld kam. Nach fünfwöchigem Felddienst kam ein Anfall, der nur 7 Wochen dauerte und der sich nicht einmal über den ganzen Körper verbreitet hat. Nach Ausheilung im Feldspitale diente er weitere 6 Monate im Felde, bis der Anfall kam, den wir jetzt vor uns haben.

Der Kranke fieberte mit minimalen Remissionen bis 40°—41°, war jedoch stets bei Bewußtsein, hatte sogar ab und zu Appetit, und ist somatisch sowohl wie neurologisch ohne Befund. Urin normal. Blutbild bis auf eine geringe Eosinophilie normal. WaR. negativ, ebenso Pirquet.

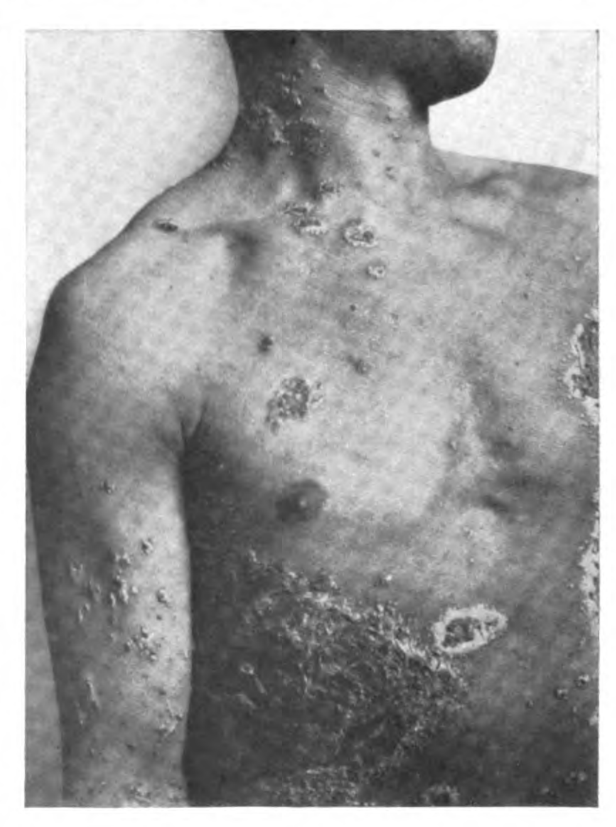


Abb. 2.

Dermatologischer Befund bei der Aufnahme: In der linken Achselhöhle sowie in der Mamillargegend ist die Haut in einer Ausdehnung von ca. 20 qcm entzündlich verändert, mit mürben gelblichen Krusten bedeckt. Die Ränder dieser Fläche weisen festonartig angeordnete Reste von zusammengeflossenen Pusteln auf, welche an der Peripherie herpetisch gruppiert sind. Ein gleicher, etwas kleinerer Herd ist in der Mamillarlinie rechts sichtbar. Außer dieser großen Gruppe sind zahllose kleine, typisch herpetiforme Herde über den Stamm, Hals und die oberen Extremitäten verstreut. Ihre Größe ist nach ihrem Alter verschieden. Das Gesicht und die unteren Extremitäten sind frei. In den Genitocruralfalten ist die Haut livid rot, ohne Pustelbildung. Patient klagt über Jucken beim Aufschießen der Efflorescenzen, jedoch ist dies nicht sehr schlimm. Wir sehen auch keine Kratzeffekte (Abb. 1 und 2).

Drei Wochen später ist der ganze Stamm mit blätterteigartigen, blaßgelben Krusten bedeckt, unter denen die Papillarschicht scharlachrot, nässend erscheint. An den frisch epithelisierten Stellen bilden sich immer wieder neue Pusteln. In der Gegend der beiden Claviculae und des Manubrium sterni sehen wir eine reichliche Aussaat von Pusteln, welche zusammenfließend bis erbsengroß werden und die ganz irregulär zerstreut sind (Abb. 3 und 4).

Histologisch können wir den Befunden von Du Mesnil u. a. nichts Neues beifügen. Es handelt sich eben um meist ganz oberflächlich gelagerte Epidermoidalpusteln, die bakteriologisch steril sind.

Die Diagnose ist unbestreitbar, es kommt nichts anderes in Betracht. Im ganzen Bilde sehen wir als primäre Efflorescenzen typisch angeordnete Pusteln und ihre charakteristischen Veränderungen. Hohe, wochenlang dauernde Temperaturen, der cyklische Verlauf, das sowohl klinische als auch histologische und bakteriologische Bild. — Alles bestätigt nur unsere Diagnose.

Es handelt sich also um einen maskulinen Fall von Impetigo herpetiformis. Der Anfall dauerte diesmal fast 5 Monate. Nach dieser Zeit, als schon die Haut des Stammes zur Norm zurückgekehrt war und die Temperatur 37° nicht überschritt, klagte Patient, der beim besten Appetit war und sich im allgemeinen deutlich besserte, über großes Durstgefühl und große Mengen von Urin, die er täglich absondert. (Wir wollen noch erwähnen, daß auf der Höhe des Hautprozesses ziemlich viel Indican im Urin war, das später aber wieder verschwand, so daß der Urin vollständig ohne pathologische Beimischungen blieb.) Es stellte sich heraus, daß der Mann in 24 Stunden 6 bis 7 Liter Urin absondert — welcher Zustand fast über vier Wochen dauerte, worauf auch diese Erscheinung allmählich verschwand. Patient gibt an, daß er von solcher Polyurie schon mehrmals im Anschlusse an seine Anfälle belästigt worden war.

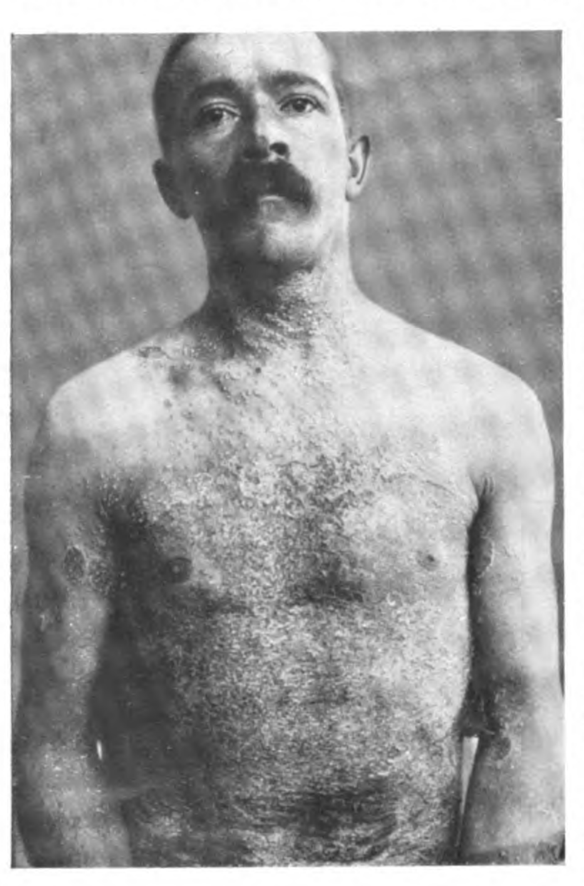


Abb. 3.

Eine Röntgenaufnahme, die bei ihm sofort durchgeführt wurde, zeigte eine starke Vergrößerung der Hypophyse, was wir daraus schlossen, daß die Sella turcica mindestens zweimal so breit war als de norma und ihre Konturen ziemlich verwischt waren.

Leider war es unmöglich verläßliche Hypophysenextrakte zu beschaffen. Auch Serum normaler Schwangerer war nicht erhältlich, und so beschränkte sich unsere Therapie intern auf Chinin, lokal auf Zinkschwefelpaste und Wilsonsche Salbe. Der Mann wurde auch so bis auf kleine Reste geröteter Haut in den beiden Axillae und Inguinen gesund und trotz aller fachärztlicher Gutachten wieder ins Feld geschickt. Von da kam er nach $^3/_4$ Jahren zufälligerweise wieder in unser Spital zurück in einem noch schwereren Zustande als zum erstenmal. Er blieb 3 Monate in Behandlung und wurde leider in moribundem Zustande seiner Familie übergeben, welche trotz alles Zuredens wünschte, den Mann nach Hause zu bekommen. Dort starb er, ohne daß wir die Sektion durchführen konnten.

Wir publizieren diesen Fall aus folgenden Gründen: Erstens einmal dokumentiert er die Existenz einer Impetigo herpetiformis beim Manne.

Zweitens handelte es sich um Veränderungen der Hypophyse, welche vergrößert war und welche auch höchstwahrscheinlich die Anfälle von Diabetes insipidus verursachte. Eine andere Ursache läßt sich nicht annehmen.

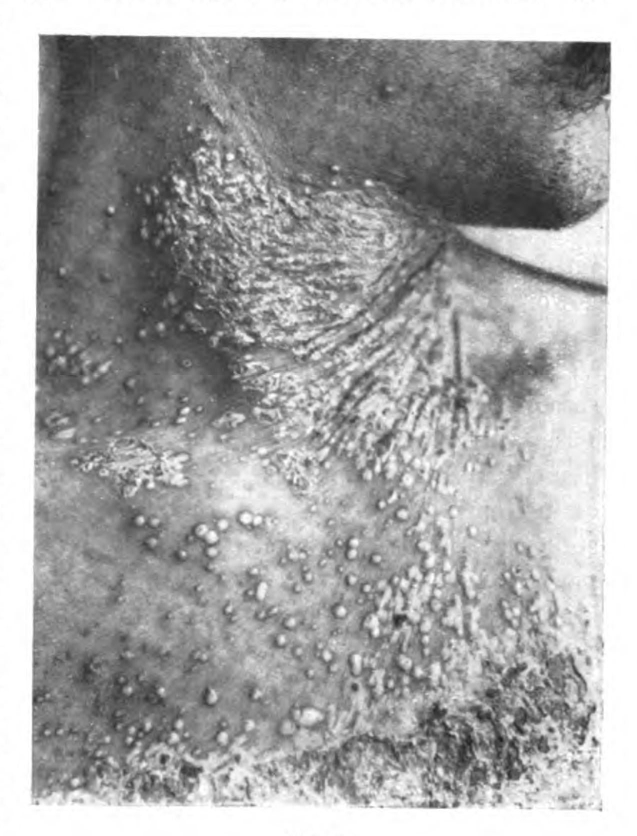


Abb. 4.

Ohne uns in weitschweifende Konklusionen einzulassen, konstatieren wir diese Momente und stimmen Wechselmann vollständig bei in der Ansicht, daß man bei I. h. stets auf Veränderungen der Hypophyse und der Thymus achten soll. Denn die Veränderungen, welchen die Hypophyse in der Schwangerschaft unterliegt, können die physiologischen Grenzen leicht überschreiten, und daß ähnliche pathologische Veränderungen dieser Drüse auch beim Manne vorkommen können ist klar. Daß solche die einzige Ursache der Imp. herp. wären, ist kaum anzunehmen, daß sie jedoch ein wichtiges Moment in ihrer Ätiologie bilden können, scheint auch unser Fall zu beweisen. Allerdings wird bei der Gravidität der drüsige Teil, beim Diab. insip. der Mittellappen der Hypophyse in Anspruch genommen, doch schon die topographischen Verhältnisse machen die Annahme wahrscheinlich, daß auch beide Lappen ergriffen sein können.

Zur Kenntnis der Pigmentsyphilis Typus Bockhart.

Von

Paul Unna jun.

Mit 4 Textabbildungen.

Die Frage der Pigmentsyphilis ist aus einer ursprünglich einfachen im Laufe der Zeit und der Publikationen zu einer äußerst komplizierten geworden. Auf die Literatur dieses Themas paßt das Wort: „Quod capita tot sensus." Die meisten Veröffentlichungen haben mehr zur Verwirrung als zur Klärung der Sachlage beigetragen. Beim aufmerksamen Lesen der Literatur gewinnt man den Eindruck, daß nicht zwei Fälle von Pigmentsyphilis existieren, die sich völlig gleichen. Trotzdem wird von den meisten Beobachtern auf diese zahlreichen Verschiedenheiten nicht genügend Wert gelegt. Ordnet man die zur Diskussion stehenden Fragen, so sieht man, daß nicht nur über die Ätiologie und pathologische Anatomie, sondern auch über die Fundamente, d. h. das klinische Bild, die Meinungen weiter auseinandergehen als in den meisten Fragen unseres Faches. Gerade was die Klinik betrifft, so gibt es, wie wir weiter unten sehen werden, wohl kaum eine Kombinationsmöglichkeit, welche von den beobachtenden Forschern nicht behauptet wurde. Dasselbe gilt in womöglich noch höherem Maße von der pathologischen Anatomie und der Ätiologie der Pigmentsyphilis.

Fast jeder Autor hat seine besondere Theorie über die Pigmententstehung und den Pigmentschwund aufgestellt, ganz zu schweigen davon, daß die Autoren sich noch gar nicht einig sind, ob ein gänzlicher Pigmentschwund stattfindet. Von den drei in den 90er Jahren von Neisser, Riehl und Ehrmann aufgestellten Pigmenttheorien hat keine unbestritten das Feld zu behaupten gewußt und auch heute noch stellt die alte früheste Arbeit von Majeff wohl die gründlichste anatomische und theoretische Behandlung dieser Frage dar.

Was die Ätiologie betrifft, so ist hier hauptsächlich die ältere Ansicht der französischen Schule zu nennen, wonach das Pigment aus ausgetretenem Blutfarbstoff entstände, dann die Ansicht Ehrmanns, wonach das Pigment durch Melanoblasten gebildet wird, und die Ansicht einiger Autoren, wonach die Zellproliferation das Material für das Pigment abgibt; auch nervöse Einflüsse (Sympathicus, Splanchnicus) wurden herangezogen (Leloir).

Stellt man sich vor, daß auch fast alle Kombinationen dieser Mei-



nungen vertreten sind, so kann man sich annähernd ein Bild von der herrschenden Verwirrung machen.

Fragen wir nach den Ursachen derselben, so fällt zunächst die außerordentliche Armut an gleichartigen Fällen auf. Fast jeder der größtenteils gut beobachteten Fälle liegt anders. Auf Grund eines relativ äußerst geringen klinischen Materials werden aber weitgehende Verallgemeinerungen und Kombinationen gemacht und darauf fußend Hypothesen und Theorien aufgestellt. Diese Verschiedenheit des Materials bezieht sich nicht nur auf die Klinik, sondern auch auf das histologische Material und erklärt sich auch aus der verschiedenen Zeit, aus der die Beobachtungen stammen; bei vielen wurde die Diagnose Lues erst post festum gestellt.

Dennoch haben sich einige Krankheitsbilder im großen und ganzen konsolidiert, das ist das meist sog. Leukoderm des Halses und die echte Pigmentsyphilis. Das erstgenannte Krankheitsbild ist das bei weitem bekannteste. Die Mehrzahl der Forscher, besonders der deutschen, hebt einen direkten Zusammenhang des Leukoderms mit einer vorhergehenden Roseola hervor, während eine Minderheit daran festhält, daß es sich auch ohne Zusammenhang mit einer Roseola, ja sogar ohne Zusammenhang mit Lues entwickeln kann. Das Leukoderm scheidet also als gut charakterisierte Krankheit sui generis aus der jetzigen Beschreibung der Pigmentsyphilis gänzlich aus. Einzelne Forscher haben auch Leukoderm und Pigmentlues an denselben Patienten beschrieben. Ob es sich hier um eine Einheit handelt, wird die Zukunft entscheiden müssen.

Die sog. echte Pigmentlues ist bisher erst in vereinzelten Fällen beobachtet worden, die meist voneinander differierten.

Ausgeschaltet von unserer jetzigen Betrachtung seien natürlich auch alle Fälle von sog. postsyphilitischen Pigmentierungen. Es gibt eine Reihe von Forschern, die in einem pigmentierten Syphilisfalle gar nichts Besonderes sehen, weil sie sagen, daß jeder Syphilisfall bei seiner Abheilung mehr oder weniger Pigment bildet. Soweit sind sie auch völlig im Recht. Denn, wie allgemein bekannt ist, findet man bei fast allen Fällen von Syphilis nachher mikroskopisch und meist auch makroskopisch Pigment an Stelle der alten Granulomherde. Trotzdem besteht klinisch ein himmelweiter Unterschied zwischen dem Verlaufe der Pigmentnarbe eines tertiärsyphilitischen Unterschenkelgranuloms und eines Leukodermas oder einem pigmentierten Fleckensyphilid. Während das erstere Krankheitsbild dem Patienten und dem Arzte niemals unerwartet zur Erscheinung kommt, ist das zweite so wenig auffallend, daß es vom Patienten meist übersehen wird; das dritte tritt sowohl für Patienten als den beobachtenden Arzt gänzlich unerwartet und äußerst erschreckend zutage. Ein Blick auf die Abbildung meines Falles und diejenige des Falles von Bockhart mag dies er-

läutern. Auch bei den Pigmentierungen, die nach hämorrhagischen Papeln aufzutreten pflegen, treten die dunkelbraunen Verfärbungen erst allmählich auf und können nicht mit den echten Pigmentsyphilisfällen verwechselt werden.

Im folgenden habe ich die Pigmentveränderungen bei Syphilis in Tabellenform zusammengestellt.

A. Pigmentveränderungen der Syphilis.

I. Direkte Pigmentierung.

1. An Stelle syphilitischer Erscheinungen, d. h.: erst syphilitische Efflorescenz, dann gleich: Pigment.

a) Plötzliche Pigmentierungen in syphilitischen Erscheinungen. Fall Bockhart. Mein Fall. (Akute Pigmentierungen.)

b) Subakute Pigmentierung luetischer Erscheinungen. Fall Matzenauer.

c) Nach Abheilung von syphilitischen Erscheinungen entstehend (als Pigmentnarbe), häufig bei hämorrhagischer Syphilis und anderen Manifestationen der Syphilis. (Sog. postsyphilitische Pigmentierungen.)

2. Nicht an Stelle syphilitischer Erscheinungen, scheinbar spontan auftretend: d. h. ohne syphilitische Efflorescenz, gleich Pigment auf normaler Haut.

a) Gleichzeitig mit Erscheinungen der Syphilis an anderen Körperstellen. Fälle von Doyon, Leistikow, Schwimmer.

b) Als Ersatz für eine syphilitische Manifestation. Fälle von Weidenfeld, Vörner u. a.

II. Indirekte Pigmentierung nach vorangegangener Depigmentierung.

1. An Stelle von früheren Syphiliserscheinungen oder

2. ohne Zusammenhang mit solchen (primär) in Form von Flecken oder Netzen. Leucoderma syphiliticum (Neisser). Leucopathia colli: Neisser, Riehl, spätere Franzosen (Thibierge u. a.).

Die direkte Pigmentsyphilis kann sich zeigen:

A. In Form von Flecken. Fälle von Bockhart, P. Unna jun., Taylor, Doyon, Matzenauer, Schwimmer, Leistikow, Legrain.

B. In Form von netzförmigen Pigmentierungen. Fälle von Hardy, Fournier, Taylor, Barduzzi u. a. (sog. Collier de Venus).

C. In Form von diffusen, nicht netzförmigen, rauchigen, schmutzigen Verfärbungen. Fälle von Taylor, Unna sen., Leistikow.

D. In Form von universellen Marmorierungen der Haut. Fälle von Taylor, Darier.

Viele dieser Pigmentveränderungen sind auch beschrieben worden, ohne daß die Autoren einen Zusammenhang mit Syphilis angenommen haben (Kaposi, Welander, Rosenthal u. a.).

Die neuere Literatur bis 1909 wurde in einer Leipziger Dissertation von Fritz Giesing zusammengestellt.

Als ich kurz vor dem Kriege, im Jahre 1913, Gelegenheit hatte, einen Fall von primärer Pigmentsyphilis zu beobachten und die deutsche Literatur daraufhin durchsah, fiel mir auf, daß in den meisten deutschen Lehrbüchern von Pigmentsyphilis wenig oder gar nicht die Rede war, ihr Vorkommen sogar rundweg verneint wurde. Unter gänzlicher Ignorierung der französischen Lehre wurde das Leukoderm oder die Leucopathia colli für die einzige Pigmenterkrankung der Syphilis er-



klärt. Insbesondere gilt das von den vielgelesenen Lehrbüchern von Lesser und Riecke (Abt. Buschke). Es ist dies nur durch den Einfluß der überragenden Autorität von Neisser zu erklären. Denn es liegen in der Tat eine Reihe von gutbeobachteten Fällen namhafter Autoren von echter Pigmentsyphilis vor; sowohl die Mehrzahl der französischen und italienischen Forscher als auch englische, russische und amerikanische (besonders Taylor) haben den Standpunkt nie aufgegeben, daß es neben dem Leukoderm Fälle von pigmentierter Syphilis gibt, welche mit der postsyphilitischen Pigmentation nichts zu tun haben. Aus der ersten Schilderung von Hardy im Jahre 1853 ist noch nicht mit Sicherheit zu ersehen, ob er damals ein sog. Collier de Venus vor sich hatte oder ein Leukoderm. Seine Nachfolger Pillon, Bazin und besonders Fournier beschreiben aber ein Krankheitsbild, welches heute von den Franzosen als Syphilide pigmentaire à dentelles bezeichnet wird und wohl mit dem Neisserschen Leukoderm nicht identisch ist, da die heutigen Franzosen beide Affektionen trennen. In den Streit, ob die weißen oder die dunklen Flecke das Primäre seien, griff 1883 Neisser ein und erklärte die weißen, pigmentlosen Flecke des Leukoderms für das primär Krankhafte. Riehl schloß sich 1884 Neisser an. Während die Franzosen zuerst dieser deutschen Theorie ablehnend gegenüberstanden, wurde das Leukoderm von den späteren französischen Autoren, insbesondere Balzer, Hallopeau, Thibierge u. a., anerkannt. Während aber die direkte maculöse Pigmentsyphilis und das Collier de Venus von Pillon und Fournier von den meisten deutschen Verfassern, insbesondere von der Breslauer Schule, schlechtweg mit dem indirekt entstehenden weißfleckigen Leukoderm identifiziert wurden, traten in Rußland (Majeff), Italien (Barduzzi) und Amerika (Taylor) Dermatologen auf, welche für das Vorhandensein einer echten, direkten Pigmentsyphilis sich einsetzten.

Diesen Forschern schlossen sich Vertreter der jungen französischen Schule an, indem sie unter Anerkennung des Neisserschen Leukoderms sowohl dieses als auch die primären netzförmigen Pigmentierungen und die seltene fleckige Pigmentsyphilis als feststehend annehmen. In Deutschland waren es Bockhart und P. G. Unna, welche, auf den älteren Traditionen fußend, die Pigmentsyphilis niemals aufgegeben haben. P. G. Unna hat zwar, auf seine Erfahrungen an einem großen Prostituiertenmaterial sich stützend, das Neissersche Leukoderm mit seinem Rete pigmentosum der Syphilitiker, welches dem alten Collier de Venus entspricht, für identisch erklärt. Dennoch beschreibt er eine Reihe von selbständigen primären syphilitischen Pigmentierungen, welche er unter seinen neurosyphilitischen Erkrankungen zusammenfaßt. Dazu rechnet er auch den Fall von Bockhart (s. u.). Sein Schüler Leistikow beschreibt ferner aus Unnas Klinik zwei neurosyphilitische

Pigmentsyphilide, welche ebenfalls direkt auftraten. Auch die Fälle von Doyon, Matzenauer sowie einige andere stellen Fälle von echter direkter Pigmentsyphilis dar. Ein ganz besonderes Interesse beansprucht der Fall von Bockhart, den dieser Autor im Jahre 1887[1]) beobachtete und der insofern etwas Besonderes darstellt, als in der frühsekundären Periode sich an einem bestehenden papulösen Exanthem binnen wenigen Stunden eine kohlschwarze Pigmentierung bildete. Für Bockhart ist dieser Fall derartig frappierend, daß er ihn schlechtweg für den ersten und einzigen Fall von Pigmentsyphilis erklärt, der mit vollem Recht auf die Bezeichnung Pigmentsyphilis Anspruch erheben darf.



Abb. 1.

Einen ziemlich ähnlichen Fall hatte ich das Glück zu beobachten. Wenn auch besonders histologisch beträchtliche Differenzen noch bestehen, so liegen diese doch im Rahmen des Physiologischen, da Bockharts Fall als bei weitem fortgeschrittener zu bezeichnen ist.

Anamnese: Frau M. H., Kaufmannsfrau, 38 Jahre. Zugang in die Klinik 10. II. 1913. Seit Weihnachten 1912 verheiratet, lernte ihren Mann Ende Juli 1912 kennen. Die Infektion wurde anscheinend durch Kuß übertragen. Pat. hat vor ihrer Verheiratung niemals mit ihrem Manne verkehrt.

Ende Oktober erkrankte Pat. an Influenza. Im Anschluß daran entwickelte sich an der Oberlippe eine Stelle, die schnell anschwoll und vom Hausarzte anscheinend für einen Herpes gehalten wurde. Die Stelle wurde bald so groß wie eine große Kirsche und schmerzte spontan und bei Berührung. Zu gleicher Zeit bestand Fieber und Schüttelfrost. Allmählich bedeckte sich die Stelle an der Lippe mit einer harten Kruste. Nach Angabe der Pat. soll diese Kruste außerordentlich fest gewesen sein, wie Pappe. Die Affektion wurde mit Essigsaure-Tonerde-Umschlägen behandelt, unter denen sie allmählich zurückging. Gleichzeitig mit der Lippenschwellung hatte sich eine starke beiderseitige Halsdrüsenschwellung eingestellt. Im Dezember 1912 entwickelte sich, zuerst auf beiden Armen, dann auch am Rumpf, Hals und Rücken sowie am linken Oberschenkel ein Ausschlag „aus Stippchen", wie ein Scharlachausschlag. Dieser ging nur teilweise zurück.

[1]) Bockhart, Über Pigment-Syphilis. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1887, S. 13.



Mitte Dezember 1912 traten an beiden Unterarmen rote Flecke auf, an beiden Handtellern entwickelten sich harte Stellen, an denen die Haut abschilferte. Ferner bildeten sich neue Stellen am Rücken und Gesäß. Seit Ende Dezember traten auch größere Flecken und Papeln hinzu; dieselben waren zunächst von dunkelroter Farbe. Blaurote oder blutunterlaufene Stellen bildeten sich jedoch in der ganzen Krankheitszeit nicht. Nur eine Stelle am Bein, die heftig juckte, so daß Pat. sie sich aufkratzte, zeigte die bekannten Farbenveränderungen der Blutungen.

Anfang Januar 1913 starker büschelförmiger Haarausfall.

Seit Ende Januar, d. h. ungefähr in der 11. Krankheitswoche, begannen die Stellen, die vorher rot waren, sich ziemlich plötzlich dunkler zu färben, und zwar die größten, erbsen- bis bohnengroßen Flecken an beiden Unterschenkeln, der Lendengegend, an den Schultern, Stirn und Hals am dunkelsten, fast schwarz, die kleineren, hirsekorn- bis erbsengroßen Flecke weniger intensiv.



Abb. 2.

Pat. kommt in diesem Zustande, da sie durch die schwarzen Flecke im höchsten Grade beunruhigt wurde, in die Sprechstunde. Das Aussehen war so auffällig, daß man bei flüchtiger Betrachtung an der Diagnose Lues hätte zweifeln können. Pat. wurde zur genauen Beobachtung und Behandlung in die Klinik aufgenommen.

Der Ehemann stellte eine syphilitische Infektion entschieden in Abrede. Jedoch zeigte eine Inspektion seines Mundes eine ausgesprochene Lingua geographica, atrophische Stellen an den Wangenschleimhäuten und leichte Halsdrüsenschwellung. Eine ad hoc vom Kehlkopfspezialisten vorgenommene Untersuchung zeigte eine sehr verdächtige fleckige Rötung eines Stimmbandes. Die Blutuntersuchung nach Wassermann fiel mit mehreren Extrakten positiv aus. Pat. war längere Zeit bei einem Spezialisten für Naturheilkunde und Halsleiden wegen Heiserkeit in Behandlung gewesen. Dort war er täglich gepinselt worden, wodurch die Heiserkeit sich gebessert hatte.

Status: Große Patientin in gutem Ernährungszustand mit kräftig entwickelter Muskulatur und reichlichem Fettpolster. Hautfarbe weiß, nur im Nacken und an den Genitalien etwas dunkler. Haarfarbe dunkelschwarz. Oberhaut dünn. Innere Organe ohne krankhaften Befund.

Primäraffekt: An der rechten Seite der Oberlippe befindet sich in derselben ein kastaniengroßer blauroter, mit einer bröckligen Kruste bedeckter, tiefer Knoten. Derselbe fühlt sich hart an, läßt sich schwer in der Lippe hin und her bewegen, die Palpation verursacht der Pat. geringe Schmerzen. Die regionären Lymph-

drüsen der Labiomental- und Submaxillargegend sind stark geschwollen, hart, nicht schmerzhaft. Mund, Lippen, Gaumen und .achenschleimhaut frei von krankhaften Erscheinungen. Kehlkopf o. B.

Äußere Haut: Über den größten Teil des Körpers zerstreut findet sich ein maculöser Ausschlag aus braunen bis kohlschwarzen, scharf abgesetzten Flecken von verschiedener Größe und Form. Die Kopfhaut ist stark befallen, besonders an der vorderen Haargrenze bis an beide Ohren. Es finden sich zahlreiche erbsengroße, rote, etwas erhabene und teilweise mit Krusten bedeckte, teilweise erodierte Papeln. Die Haare sind stark gelichtet, lassen sich büschelweise leicht ausziehen.

Abb. 3.

An der Stirn vereinzelte erbsen- bis bohnengroße, braunschwarze, nicht erhabene Flecken.

Am Übergang vom rechten Nasenflügel zum Nasenrücken ein isolierter kohlschwarzer Fleck. Am linken Ohr befinden sich an der Muschel und am Läppchen einige kleine rötliche, mit Krusten bedeckte Stellen.

An der Vorderseite des Halses befindet sich ganz isoliert in der Gegend des Zungenbeins ein kohlschwarzer, bohnengroßer Fleck, ferner einige zerstreut liegende, stecknadelkopf- bis linsengroße Flecke in beiden Fossae supraclaviculares.

Die Vorderseite des Rumpfes ist relativ wenig befallen, ebenso die Vorderseite beider Arme, nur in der rechten Ellbeuge befindet sich eine Gruppe von größeren, braunschwarzen Flecken. Die Rückseite beider Arme zeigt nur vereinzelte kleine Fleckchen. Die Hände sind ganz frei. An der Rückseite des Thorax von den Schulterblattkämmen abwärts befinden sich ca. 10 einzelstehende große, dunkelbraunschwarze, kreisrunde oder ovale, seltener unregelmäßige, Flecke (Abb. 1).

Die Glutäalgegend ist übersät mit Hunderten von braunschwarzen, stecknadelkopf- bis höchstens hanfkorngroßen Fleckchen, die eine deutliche Resistenz aufweisen (Abb. 2). Bauch und Schamgegend zeigt nur einzelne erbsengroße Flecken. Am stärksten befallen sind die Beine, die in ziemlich gleichmäßiger unregelmäßiger Verteilung zahlreiche linsen- bis erbsengroße, etwas erhabene, braunschwarze Flecken aufweisen (Abb. 3 u. 4). An den Schienbeinen befinden sich einige größere, dunkelschwarze, unregelmäßige Flecken, 2 davon am rechten Schienbein von Bohnengröße sind konfluiert und mit dünnen glasierten Schuppen

bedeckt. Am linken Schienbein befindet sich eine ca. 10 cm lange und ca. 4 cm breite, braune Partie, in de man nachweisen kann, daß sie aus größeren Flecken zusammengeflossen ist. Dieselbe zeigt ebenso glasierte Schuppen mit weißlichen Rändern. Die Farbe ist etwas heller als an den meisten anderen Flecken (Abb. 4).

Eine Geschwürsbildung an den Unterschenkeln liegt nicht vor, desgleichen keine Knochenveränderungen an den Tibien.

Füße frei von Flecken. Alle Flecken ohne Ausnahme heben sich scharf von der Umgebung ab. Die Farbe ist in allen Teilen des Einzelflecks gleichmäßig braun oder schwarz, ohne abzublassen. Knochenveränderungen fehlen. Leistendrüsen nicht geschwollen. Äußere Geschlechtsteile frei von krankhaften Befunden. Im Primäraffekt (behandelt) Spirochäten nicht nachweisbar.



Abb. 4.

Blutuntersuchung: WaR. = + + + (dreifach positiv).

Diagnose: Direkte Pigmentsyphilis Typus Bockhart.

Verlauf und Behandlung: Bettruhe. Pat. bekam in den ersten 14 Tagen der Behandlung 3 intravenöse Altsalvarsanspritzen von 0,3 im Abstande von je 3 Tagen. Schon nach der ersten Injektion zeigte sich eine bedeutende Besserung der Krankheit. Die Geschwulst an der Lippe verkleinerte sich rapide, die Lippe wurde dünner. Es bildete sich eine trockene Schuppe, die bald abfiel. Die Stellen auf dem Kopfe gingen ebenso schnell zurück. Der Allgemeinzustand hob sich bedeutend, der unstete Gesichtsausdruck verschwand. Pat. zeigte bald ein gesunderes Aussehen. Die Flecken am Körper wurden langsam etwas heller, ohne daß aber das Pigment auch nur an einem Fleck verschwand. Die Schwellung der Beine nahm beträchtlich ab, so daß Pat. bald das Bett verlassen konnte. Fingereindrücke blieben nicht mehr bestehen.

Nach der 3. Spritze zeigten sich am 10. Behandlungstage Schmerzen in den Zehen beider Beine, besonders in beiden Großzehen mehr links als rechts und in beiden Fersen. Die Schmerzen breiteten sich dann aus, zunächst am Schienbein entlang, später auch in der linken Ulnargegend. Das Gehen fiel äußerst schwer, zunächst wegen der Schmerzen, später stellte sich aber auch eine leichte Lähmung ein. Da die Diagnose auf Neuritis luetica gestellt wurde, bekam Pat. vorsichtig weiter Salvarsandosen zunächst 2 mal 0,2 intravenös, außerdem lokal häufige Pinselungen mit Jodtinktur. Vom 13.—14. Tage war der Höhepunkt der Beinbeschwerden. Pat. konnte sich nur humpelnd fortbewegen. Nach der 5. Spritze besserten sich die Beschwerden, nachdem vorübergehend auch der linke Arm (siehe



oben) befallen war. Pat. gab an, daß sie schon Weihnachten 1912 dieselben Armschmerzen gehabt habe. Gegen Ende der 3. Krankheitswoche bekam Pat. noch eine intravenöse Salvarsanspritze à 0,3, so daß sie im ganzen 1,6 g Altsalvarsan intravenös in ca. 3 Wochen bekommen hatte. Äußerlich wurde, solange die Salvarsaninjektionen gemacht waren, die Therapie nur auf Gesicht und Kopf beschränkt. Es wurde folgende Pomade:

Ung. praecip. albi
Ung. Cantharid.
Ung. pom. sulf. aa,

fürs Gesicht eine Wismutsublimatsalbe: Ung. bism., Ung. praecip., Crem. Gelanth. aa 10, Sublimat 0,05, für die Lippen Ung. bismuti oxychlorat., Gelanthcreme aa verordnet.

Von der 4. Behandlungswoche an wurde mit 4 g Sapon. cin. geschmiert. Eine Dermatitis trat nicht auf.

Nach Beendigung einer Tour wurde, da das Quecksilber nur einen sehr geringen Einfluß auf die pigmentierten Flecke ausübte, zu folgender Körpersalbe:

Ung. bismuti oxychlor.
Ung. praecip. aa 25,0
Sublimat 0,15

übergegangen, die sich ausgezeichnet bewährte. Die Flecken wurden nun bedeutend heller, oberflächlicher, bedeckten sich mit trockenen Schuppen und verschwanden allmählich, die kleinen zuerst. Am 19. III. wurde Pat. auf Verlangen fast geheilt nach Hause entlassen mit der Weisung, die Körper- und Gesichts- und Kopfsalbe weiter zu gebrauchen. Pat. stellte sich wöchentlich 2 mal in der Sprechstunde vor. Die Besserung machte andauernde Fortschritte. Zwar waren die Pigmentflecke im April 1913 noch sämtlich vorhanden, aber bedeutend abgeblaßt, nur an den Beinen zeigten sie noch eine braune, am übrigen Körper eine hellgelbe Farbe.

Der weitere Verlauf der Erkrankung — Pat. wurde noch ungefähr ein Jahr von mir beobachtet — war folgendermaßen: Im Sommer 1913 machte Pat. eine schwere Iritis durch, im Dezember 1913, also ein Jahr nach der Infektion, waren die Flecke unter dauernder Behandlung größtenteils verschwunden, indem sie sich von der Peripherie her verkleinerten und im Zentrum aufhellten. Nirgends zeigte sich jedoch eine Spur von depigmentierten Leukodermflecken.

Histologie: Zur Bestätigung der Diagnose wurden zwei pigmentierte Stellen von dem rechten Bein excidiert, eine bohnengroße dunkelschwarze und eine linsengroße braunschwarze Hautstelle. Sie wurden teils in Alkohol, teils in Formalin gehärtet, in Celloidin eingebettet und geschnitten. Ferner wurde im Dezember 1913 noch ein gelbbrauner Pigmentfleck ausgeschnitten; derselbe wurde denselben Bedingungen unterworfen wie die ersten beiden Stücke. Untersucht man ungefärbte Hautschnitte, so fällt der intensiv gelbbraune Farbenton des Gewebes besonders auf; es ist dies eine Tatsache, auf die schon **Bockhart** bei seinem Falle aufmerksam machte; außerdem sieht man besser bei ungefärbten als bei gefärbten Schnitten eine enorme braunschwarze körnige Pigmentierung der unteren Oberhautschichten, welche der Pigmentierung der Negerhaut an Intensität wenig nachgibt. Ferner bemerkt man eine wenig schwächere Pigmentierung in der Cutis, welche sich um die Cutisgefäße gruppiert, vor allem im Gebiet des Rete vasculare subpapillare, nach unten zu die größeren Gefäße mantelförmig umscheidend. An ungefärbten dünneren Schnitten läßt sich ferner noch feststellen, daß das Pigment teils in Form von Körnern und Schollen, teils diffus in der Haut verteilt ist. Die Lage des Pigments zu den Zellen kann man am besten an schwach mit der Methylgrün-Pyronin-Methode nach Pappenheim-Unna gefärbten Schnitten studieren. In der Epidermis liegt es als starke schwarzbraune körnige Pigmentierung teils



intercellulär, teils in den Zellen; in der Cutis befindet sich rötliches, goldgelbes bis braunes Pigment im Gebiet des subpapillaren Gefäßnetzes, von dort nur wenig sich nach unten ausbreitend. In den tieferen Cutisschichten findet sich das Pigment ausschließlich an die Gefäße gebunden. Das Pigment zeigt nur in ganz geringem Maße die Berlinerblaureaktion und läßt sich mit Wasserstoffsuperoxyd zum größten Teile ausziehen, gehört also zum größten Teil zu den Melaninen. Es liegt in den unteren Zellagen der Epidermis intracellulär meist an der Peripherie der Zellen, nach der Cutisgrenze zu nimmt die Färbung an Intensität zu. In den Cutispapillen findet sich weniger Pigment, in Schollen, meist an Zellen in der Umgebung der Gefäße gebunden. Außer dem Pigment sind die Gefäßveränderungen das Beachtenswerteste an dem histologischen Bild. Alle Gefäße im Bereich der erkrankten Hautpartien zeigen eine starke Wucherung der Wandungen. Die Gefäße des subpapillaren Gefäßnetzes sind der Sitz der heftigsten Entzündungen. Die Wandung ist größtenteils ganz aufgesplittert, die Endothelien der Capillaren sind in lebhafter Proliferation begriffen; die meisten Gefäße sind dadurch völlig verlegt. Die Umgebung der Gefäße ist mit zahlreichen gelbbräunlichen Pigmentschollen erfüllt, welche sich teils in rundlichen Zellen, teils frei im Gewebe befinden. Die Papillen sind vergrößert und der Breite nach geschwollen, die entsprechenden Epidermisleisten bedeutend verlängert. Um die Gefäße herum, dieselben mantelförmig umkleidend, befindet sich in den oberen Cutislagen mehr als in der Pars reticularis cutis ein mächtiges Zelleninfiltrat; dasselbe besteht etwa zur Hälfte aus Plasmazellen, zur anderen Hälfte aus Eiterzellen mit langgestreckten Kernen (Wanderzellen). In dem jüngeren der beiden zuerst excidierten Hautstücke sind die Gefäße unterhalb der Zellinfiltrate noch deutlich erkennbar, während Einzelheiten an den Gefäßen in den beiden anderen Hautstücken sich nicht mehr feststellen lassen. Insbesondere lassen sich Unterschiede zwischen Arterien und Venen in den Entzündungsherden nicht feststellen.

Die Gefäße der Pars reticularis cutis und der Subcutis sind ebenfalls von dicken Zellinfiltraten begleitet, welche körniges sowie diffuses Pigment enthalten. Die ganze Cutis zeigt eine erhöhte Färbbarkeit mit basischen Farben. Mastzellen finden sich nicht in vermehrter Anzahl, dieselben liegen meist an der Peripherie der Infiltrate. Die Epidermis in dem jüngsten der drei Hautstücke zeigt keine wesentlichen Veränderungen, dagegen zeigen die beiden anderen im Bereiche der stärksten Cutisentzündung eine Auflockerung der Epidermis und ein intercelluläres Ödem. An einer Stelle sitzt eine dunkelgefärbte Kruste, die Oberhaut ist in ihrem Bereich von einem meist aus Leukocyten bestehenden Infiltrat erfüllt. Diese pathologischen Veränderungen stimmen aufs beste mit den von Bockhart, Majeff, P. G. Unna u. A. beschriebenen überein. Blutthromben, wie sie Bockhart in größerer Anzahl in seinen Präparaten sah, sowie Hämatoidinkrystalle konnte ich in meinen Schnitten nicht finden. Dagegen konnte ich innerhalb der Zellherde mittels der Fischlerfärbung spärliche schwarze Kügelchen nachweisen, welche wohl ausgetretenen roten Blutkörperchen entsprechen. Freies Blut in größerer Menge war jedoch sicher nicht vorhanden. An den Hautanhängen, Knäueldrüsen, Talgdrüsen und Haaren waren krankhafte Veränderungen nicht nachzuweisen. Das elastische Gewebe, das in den unteren Cutisschichten ziemlich gut erhalten ist, fehlt im Bereich der Zellinfiltrate vollkommen. Soweit das histologische Bild.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Bei einem ziemlich virulenten Fall von Syphilis mit extragenitaler Infektion (Lippenschanker) mit frühzeitiger syphilitischer Alopecie bildet sich im 3. Krankheitsmonat ziemlich rasch innerhalb weniger Tage auf dem Grunde eines maculo-



papulösen Ausschlages eine braunschwarze bis kohlschwarze Verfärbung sämtlicher Flecke. Makroskopisch sichtbare Hämorrhagien gingen diesen Pigmentflecken nicht voraus; ebensowenig fanden sich andere Pigmentveränderungen. In den ausgeschnittenen Hautstücken fand sich eine Acanthose der Oberhaut, eine starke Pigmentierung in der Epidermis und eine fast ebenso starke Pigmentablagerung innerhalb der proliferierenden Gefäßstränge der Cutis. Blutthromben und Hämatoidinkrystalle fanden sich nirgends, dagegen mit der Fischlerschen Färbung nachweisbar rote Blutkörperchen. Die pathologischen Erscheinungen an den Gefäßen entsprachen den bei Syphilis üblichen Gefäßveränderungen.

Sowohl das klinische als das histologische Bild im Falle von Bockhart und in meinem Falle zeigen weitgehende Übereinstimmungen. In beiden Fällen handelt es sich bei einem jugendlichen weiblichen Individuum mit dünner, feiner Haut und schwarzen Haaren um die Aussaat von zahlreichen scharf begrenzten, schwarzbraunen bis schwarzen Flecken. Die Photographien meines Falles geben das Krankheitsbild vortrefflich wieder. Geringe Differenzen bestanden in der Verteilung, welche bei Bockhart in Form von Kreisen oder Kreisbögen, in meinem Fall dagegen ganz unregelmäßig auftrat; ferner war in Bockharts Fall das Allgemeinbefinden nicht gestört, während in meinem Falle schlechtes Allgemeinbefinden mit schmerzhaften Anschwellungen der Beine vorlag. Sehr richtig beschreibt Bockhart die Flecke: sie sind gleichmäßig braunschwarz bis kohlschwarz im Zentrum ebenso wie in der Peripherie und sehen so aus wie ein maculöses Syphilid, nur anstatt kupferrot braunschwarz. Während klinisch nur geringe Unterschiede vorliegen, zeigt das histologische Bild bei dem Falle Bockharts viel schwerere pathologische Veränderungen.

In Übereinstimmung mit Bockhart lege ich Wert darauf, festzustellen, daß sowohl klinisch wie pathologisch von einer vorangehenden Hämorrhagie bei meinem Fall keine Rede war. Es handelt sich also nicht um eine konsekutive Pigmentierung der zerfallenen roten Blutkörperchen, sondern um eine primäre, unter dem Einfluß der Syphilis stehende Pigmentierung, um eine akute direkte postexanthematische Pigmentsyphilis.



Zur Frage der Zugehörigkeit des Angiokeratoms.

Von
Dozent Dr. **Richard Volk.**

(Aus der Heilstätte für Lupuskranke in Wien.
[Vorstand: Primarius Dr. R. Volk.])

Eine Beobachtung der letzten Zeit gibt mir Veranlassung, zu dieser Frage Stellung zu nehmen und zwar nur zu jenen Angiokeratomen, welche dem Typus Mibelli entsprechen. Andere Formen sind streng zu unterscheiden, so die oberflächlichen Lymphangiome, die vulgären Warzen mit besonderer Lokalisation. Aber auch für jene Fälle, welche sich nicht an die typische Lokalisation halten, ohne vorausgegangene Pernionen entstehen, da und dort auf dem Körper auftreten, hat zuerst wohl Jarisch die Ausscheidung verlangt, dem dann andere Autoren gefolgt sind (Dubreuilh), bis durch Arbeiten der letzten Jahre diese definitiv durchgeführt wurde und durch die dankenswerten Untersuchungen besonders Fabrys dieselben in die nävogenen Bildungen eingereiht wurden.

Unser Pat. zählt 19 Jahre; seine Familienanamnese ist belanglos, die Affektion im Gesichte besteht seit etwa $^1/_2$ Jahre, ist bisher unbehandelt. Seit 1 Jahre Drüsenschwellung unterhalb der rechten Axilla, die nach vorheriger Erweichung seit 14 Tagen aufgebrochen ist und Eiter entleert.

Stat. praesens: In der vorderen Axillarlinie rechts, knapp unter der Axilla, ein pflaumengroßer Substanzverlust mit blauroten, tief unterminierten zackigen Rändern; die Geschwürsfläche ist mit käsig-krümligen, zum Teil festhaftenden, weißgelben Massen bedeckt, in der Tiefe noch Reste eines ziemlich scharf umschriebenen Infiltrates tastbar.

Im Gesichte in charakteristischer Schmetterlingsform und an beiden Ohren ein typischer Lupus erythematosus mit einer durch starke Schuppenauflagerungen bedingten höckerigen Oberflächenbeschaffenheit.

An beiden Handrücken, die leicht livid verfärbt sind, sitzen verschieden große glanzlose Efflorescenzen mit glatter Oberfläche, von rotbrauner Farbe; neben diesen, bzw. über den Metakarpophalangealgelenken mehr rundliche, bis hirsekorngroße blaurote Knötchen mit höckeriger Oberfläche, im Zentrum eingesunken, mit einer Schuppe bedeckt.

Über dem rechten Fußrücken zahlreiche kreisrunde rotbraune Efflorescenzen mit glatter Oberfläche. Über den Metakarpalgelenken, bes. der großen Zehe, kleine, etwa bis hirsekorngroße, über das Niveau leicht erhabene Knötchen von lividroter Farbe, leicht rauher Oberfläche, mit stark verdicktem Epithel bedeckt, von feinen Gefäßektasien durchzogen; auf Druck bleiben einzelne rote Punkte bestehen. Von diesen Knötchen wird zunächst eines zur histologischen Untersuchung excidiert.



Der mikroskopische Befund ergibt folgendes: In der Papillar- und Subpapillarschichte findet sich ein starkes Rundzelleninfiltrat, welches sich teilweise perivaskulär anordnet. Mäßiges Ödem in der Papillarschichte (bes. bei Elasticafärbung zu erkennen). In einzelnen Papillen sind die Capillaren ad maximum dilatiert, so daß die Papille fast vollständig davon erfüllt ist, die Capillarschlingen ampullenförmig erweitert erscheinen, doch überall von Endothel ausgekleidet sind. Diese Lakunen reichen in einem Schnitte bis dicht an die Epithelschichte heran. Die Capillaren sind von roten Blutkörperchen erfüllt, an einzelnen Stellen von einem homogenen Koagulum, welches sich nach van Gieson gelb färbt. Die Zellschichten der Epidermis annähernd normal angeordnet, nur an einzelnen Stellen findet sich eine zapfenförmige leichte Einbuchtung der Hornschicht gegen die tieferen Epidermisschichten. Starke Hyperkeratose über dem Zentrum der Efflorescenz, kaum jedoch da und dort eine Andeutung von Parakeratose.

Zum Vergleich wird auch ein kleiner Fleck vom Fußrücken excidiert, bei dem klinisch keine roten Stippchen zu erkennen sind. Die Hyperkeratose ist mikroskopisch auch hier erkennbar, doch weit weniger ausgebildet. Die Infiltratbildung findet sich in der Subpapillarschicht, weniger in den Papillen, zeigt streifenförmige Anordnung und besteht fast durchweg aus Rundzellen. Starkes Ödem in dieser Schichte, die Blut- und auch Lymphgefäße stark erweitert, erstere stellenweise scheinbar auch vermehrt, doch fehlt hier vollständig die oben beschriebene, so außerordentlich charakteristische Dilatation der Capillaren in den Papillen.

Es war daher die Diagnose auf Lupus erythematosus im Gesichte, an den Ohren, Händen und Füßen zu stellen, mit Angiokeratombildungen an den letzteren.

Aus vorhergehender Schilderung ist ersichtlich, daß die erwähnte Affektion, sowohl was Sitz als auch klinischen Aspekt anlangt, ganz unter dem Bilde des Angiokeratoms verlaufen ist. Aber auch histologisch unterscheidet sie sich nicht von einem solchen: die mächtige Erweiterung der Papillargefäße bis zu lakunenartigen Bildungen, oder wie Unna sich ausdrückt, bis zu Kapillarvaricen, welche bis zur schließlichen Ruptur führen kann, die konsekutive Hyperkeratose stimmen mit dem charakteristischen Bilde des Angiokeratom so genau, daß eine Unterscheidung wohl nicht möglich ist. Gefäßneubildung konnten auch wir nicht sehen, die Hyperkeratose ist wohl unzweifelhaft als sekundärer Prozeß anzusehen, die Meinung einzelner Autoren (Dubreuilh) der primären Hyperkeratose ist schon deshalb nicht haltbar, weil die Hyperkeratose besonders zu Beginn auch fehlen kann. Dagegen ist vielleicht das etwas stärkere leukocytäre Infiltrat in unserem Falle auffallend, ein Punkt, auf den wir später noch zu sprechen kommen wollen.

Der Fall wäre daher aus diesem Grunde gewiß nicht mitteilenswert, wenn wir nicht aus ihm doch einen Hinweis auf die Zugehörigkeit mindestens eines Teiles dieser Erkrankung gewännen; denn gerade diese ist ja noch immer strittig.

Die meisten Autoren bringen das Angiokeratom in nahe Beziehung zu den Erfrierungen, fassen es als rein lokalen Prozeß auf und stützen



ihre Ansicht auf die fast regelmäßige Koinzidenz desselben mit Pernionen. Auffallend ist nur die verhältnismäßige Seltenheit des Auftretens des Angiokeratoms bei der Häufigkeit der letzteren Affektion, es muß also noch etwas hinzukommen, um dessen Auftreten zu veranlassen und diesem Argument wird dadurch Rechnung getragen, daß man Escandes Hypothese zu Hilfe genommen hat, es müsse eine kongenitale Gefäßschwäche vorhanden sein, um die Gefäßveränderungen, dieses hervorstechendste Moment im Krankheitsbilde, zu erklären. Durch Insuffizienz der Venenklappen komme es zu Stauung im Capillarsystem und nach und nach zur Ektasie. Daß die Erfrierung allein nicht die Ursache sein kann, dagegen spricht auch, daß wir bei Erwachsenen selten ein Angiokeratom (Fall von Mucha, Beck?) auftreten sehen, trotzdem wir in den letzten Jahren im Zusammenhang mit der Unterernährung bei älteren Leuten Akroasphyxien und Pernionen so häufig beobachten konnten. Das Angiokeratom ist eine Krankheit jugendlicher Individuen.

Die andere kleinere Gruppe von Autoren, Leredde und Milian, Haury, Pautrier, scheinbar auch Ehrmann, bringen das Angiokeratom in nahe Beziehung zur Tuberkulose, fassen es als Tuberkulid auf. Sie stützen ihre Ansicht zunächst auf den histologischen Befund einer Arteriitis und Phlebitis der tieferen Cutisgefäße, mitunter bis zur Obliteration, wobei eine perivasculäre Infiltration mitläuft. Nach unseren seither vertieften Kenntnissen über die Histologie der Tuberkulide müssen wir mit Jadassohn darauf verweisen, daß diese Charakteristika keineswegs zur Diagnose eines Tuberkulides ausreichen.

Die häufige Koinzidenz von anderen tuberkulösen Affektionen bei Patienten mit Angiokeratomen spricht absolut weder für noch gegen deren Tuberkulidnatur, zumal ja anderweitige Tuberkulose keineswegs regelmäßig bei solchen Patienten zu konstatieren ist (Truffi). Jadassohn bemerkt auch, daß das Angiokeratom eine gewisse Persistenz zeigt, während bei den meisten Tuberkuliden ein relativ rasches Werden und Vergehen meist zu konstatieren ist. Ablehnend gegen die Tuberkulid-Theorie verhalten sich auch viele andere Autoren, so Truffi, Wiśniewski, Cuszmann, Brandweiner, Kyrle. Du Bois (zitiert Arch. f. Derm., Bd. 122, p. 960) findet keinen Anhaltspunkt für Tuberkulose, Kutireaktion und Tierversuch fielen negativ aus. Fabry kommt auf Grund seiner Untersuchungen und des Studiums der Literatur zur Ansicht, daß Congelatio in der Ätiologie des Angiokeratoma asphycticum eine Rolle spiele, wozu noch eine gewisse Gefäßschwäche (Escande) trete; über die Zugehörigkeit zur Tuberkulose seien die Akten nicht geschlossen (s. auch Lewandowsky, Zieler).

Bei diesem Stand der Frage in ätiologischer Beziehung verdient unser Fall einige Beachtung. Beim Patienten finden wir nebst dem



Lupus erythematodes des Gesichtes eine tuberkulöse Drüse in der rechten Axilla, gleichzeitig Bildungen, wie sie dem Angiokeratom Mi telli klinisch und histologisch vollkommen entsprechen an den Zehen. Proximalwärts davon, am Fußrücken, ferner am Dorsum der Finger sind Plaques von Lupus erythematodes zu erkennen, welche auf Chinin-Jodtinkturmedikation langsam aber deutlich zurückgehen, ebenso die Angiokeratomefflorescenzen.

Es fragt sich nun, wie diese Angiokeratomefflorescenzen zu deuten sind. Die Annahme, daß es sich um ein zufälliges Zusammentreffen von Angiokeratoma Mibelli bei einem Lupus erythematodes handelt, hat nicht viel Wahrscheinlichkeit, schon deshalb nicht, weil wir ja Lupus-erythematodes-Efflorescenzen am Dorsum pedis finden, ähnliche auch an den Zehen und offenbar nur einzelne von ihnen das charakteristische Aussehen des Angiokeratoms annehmen.

Es ist also wohl der Schluß gerechtfertigt, daß die angiokeratomähnlichen Bildungen in unserem Falle zum Lupus erythematodes gehören, der letztere also mitunter zu solchen Bildern führen kann. Welches diese Umstände sind, läßt sich natürlich schwer sagen, auch hier müssen wir eine längere Stauung und eine gewisse Schwäche der Gefäße annehmen. Denn wenn wir selbst die ätiologische Bedeutung der Tuberkulose akzeptieren, da wir wohl die meisten Erythematosusfälle zu den Tuberkuliden rechnen müssen und in unserem Falle die Tuberkulose sicher vorhanden ist (tuberkulöse Drüse, positiver Pirquet), so wird uns die Entstehung der angiokeratomatösen Bildungen nicht erklärt. Wir sehen ja das Auftreten derselben verhältnismäßig selten, trotz der Häufigkeit tuberkulöser Hautveränderungen, andererseits gibt es Fälle, bei denen von einer Tuberkulose nichts zu erkennen ist; die Tuberkulose oder deren Toxine könnten demnach nur ein auslösendes Moment bei hierzu disponiertem capillaren Gefäßsystem sein.

Ausdrücklich hervorgehoben sei, daß in unserem Falle, in dem der Zusammenhang mit Tuberkulose bisher wohl am deutlichsten ausgesprochen ist, im histologischen Bilde nichts Charakteristisches für Tuberkulose zu finden ist; die Zelleninfiltration, welche sonst beim Angiokeratom häufig fehlt, hat ihre Erklärung darin, daß sie eben der Erythematosuserkrankung entspricht. Auch in der Tiefe konnten nicht die Bilder gefunden werden, wie sie Pautrier beschreibt und für seine Argumentation heranzieht.

In der Literatur finde ich nur den Fall von Brocq und Laubry (Anal. de derm. 1900), der dem unsrigen an die Seite zu stellen wäre, doch möchte ihn Jadassohn eher zum Lupus pernio gerechnet wissen. Es handelt sich um eine 26jährige Frau, welche seit mehreren Jahren an anfallsweise auftretender Albuminurie und Lupus erythematodes des Gesichtes leidet, zugleich besonders an den Zehen angiokeratom-



ähnliche Efflorescenzen zeigt. Eine bioskopische Untersuchung wurde in diesem Fall nicht vorgenommen. Truffis Patient litt primär an einem papulo-nekrotischen Tuberkulid, auf dessen Boden sich ein Angiokeratom ausbildete.

Auffallend ist es, daß ähnliche Bildungen nicht häufiger beim Lupus erythematosus bisher konstatiert wurden, der Boden, die Vorstadien zur Entwicklung für dieselben sind gerade bei dieser Erkrankung doch wohl sehr geeignet. Es wäre möglich, daß wir in Hinkunft, wenn das Augenmerk besonders bei jüngeren Individuen darauf gerichtet ist, häufiger solchen Erscheinungen begegnen. Kann nun einerseits der Lupus erythematosus ein Angiokeratom bis zur klinischen und mikroskopischen Gleichheit imitieren, so möchte ich doch nicht nach einem Falle in den Fehler verfallen, das Angiokeratom Mibelli im allgemeinen als eine besondere Form und Lokalisation jener Erkrankung aufzufassen. Immerhin wird in Hinkunft darauf geachtet werden müssen, ob und welche Fälle dahin gehören und für diese wird dann wohl die Berechtigung bestehen, sie in nahe Beziehung zur Tuberkulose zu bringen.



Zur Lehre von der Entstehung des Herpes zoster.

Von
Dozent Dr. med. **Hans Vörner** (Leipzig).

Mit 1 Textabbildung.

Den Herpes zoster, mit Einschluß des Herpes simplex, rechnet man zu den durch Nerveneinfluß erzeugten oder neurotischen Hautaffektionen und der Natur seiner Efflorescenzen wegen zu denjenigen entzündlicher Art. Bei keiner derartigen Affektion liegen, wie bei ihm, in besonderem Maße pathologische und klinische Befunde vor, welche auf einen Zusammenhang mit Nervenprozessen bestimmt hinweisen. Vor allem ist es sein regelmäßiges, auf Nervenausbreitungsgebiete der Haut beschränktes Vorkommen, welches ihm auch seinen Namen einbrachte. Diese Annahme verliert indessen insofern viel von ihrer Bedeutung, als man nicht mit Bestimmtheit weiß, auf welche Weise das Exanthem des Zoster, und nicht bloß dieses, sondern die neurotische Entzündung überhaupt, zustande kommt.

Die klinischen und experimentellen Beobachtungen, welche sich bei neurotischen Entzündungen anderer Art, wie z. B. bei der Ophthalmia neuroparalytica (Snellen, Senftleben, Samuel) und Pneumonia vagotonica (Traube) sowie bei anderen Veränderungen ähnlicher Art ergeben, haben zu zwei verschiedenen Anschauungen geführt.

Einerseits hat man für ihre Entstehung die Aufhebung der Sensibilität, die nach Verletzungen eintritt, verantwortlich gemacht, weil durch das Ausschalten der Empfindung Gelegenheit zu Läsionen und Infektionen geboten wird. Nach dieser Auffassung wäre der Einfluß der Nervenstörung indirekt (disponierend).

Andererseits wird angenommen, daß die erkrankten Nervenstellen einen zentrifugalen Reiz aussenden, der direkt als Entzündungserreger (neurotisch) wirkt.

Für den Zoster hat die indirekte Entstehungsmöglichkeit niemals Bedeutung gewonnen, weil derselbe auch bei erhaltener Sensibilität und häufig sogar bei Hyperästhesis des Segmentes auftritt, ferner weil Läsionen und Infektionen der Haut bei ihm nicht in Betracht kommen.

Infolgedessen stützen sich die Theorien über die Entstehung des Zoster auf die zweite Möglichkeit.

Manche von ihnen finden nicht mehr die frühere Beachtung, deren sie sich mitunter lange erfreuten. Zu ihnen gehört schon die erste, die von v. Bärensprung aufgestellt wurde. In dem zu seiner Zeit

herrschenden Glauben an die Existenz trophischer Nerven nahm er als selbstverständlich an, daß das Zosterexanthem durch einen infolge der gestörten Nervenleitung eingetretenen Ausfall ihres Einflusses hervorgerufen sei. Nachdem aber das Problem der trophischen Nervenfasern immer größeren Zweifeln begegnete, ferner da der Zoster keine Wachstumsstörung, sondern eine Entzündung darstellt, so brachten Friedreich und Dubler die Behauptung auf, daß sich von der primären Erkrankungsstelle im Nervensystem eine absteigende Entzündung in die Peripherie der Leitung und schließlich bis in die Haut fortsetze, wo sie zur Bläschenbildung führe. Indessen eine solche descendierende Neuritis, wie sie von den beiden Autoren angenommen wird, besteht nicht. Wenn auch der Zoster gelegentlich bei Neuritis vorkommt, so ist doch in keinem dieser Fälle das Überspringen der Entzündung auf die Haut erwiesen. Andererseits bleiben bei den häufigen Veränderungen der Spinalganglien die Nervenstrecken zwischen ihnen und der Haut unverändert. In jüngerer Zeit traten Hoffmann und Friboes dafür ein, daß von den erkrankten Stellen ein Gift innerhalb der Nervenscheiden zur Haut abwandere, welches dort die Zostereffloreszenzen erzeuge. Das Vorhandensein dieses Giftes ist niemals bewiesen und erscheint auch sehr fraglich. Denn wenn es imstande wäre, die Haut in entzündlichen Zustand zu versetzen, so dürfte es doch auch für die Nervenbahnen nicht ganz harmlos sein.

Infolge der Schwierigkeiten, welche die Erklärung der Beziehungen zwischen Zoster und Nervenprozessen bieten, haben manche Autoren versucht, den Zoster als eine selbständige Affektion hinzustellen; so z. B. Eulenburg als vasamotorische, Pfeiffer als embolisch-bakterielle Entzündung, und Unna als Koeffekt der Nervenaffektionen. Aber ganz abgesehen davon, daß diese Versuche ohne beweisendes Ergebnis blieben, sind sie auch zwecklos, denn die Beziehungen zwischen Zoster und Nervenprozessen sind vorhanden und verlangen nach ihrer Deutung.

Heutzutage ist eine andere Anschauung zu größerer Anerkennung gelangt. Diese stützt sich einmal auf die Behauptung von Hering, daß die Nervenleitung für Reize verschiedenster Qualität offen stehe, und weiterhin auf die Beobachtung, daß der Zoster sehr häufig von Innervationsstörungen sensibler Art begleitet ist. Nach Tschermak ist das Zosterexanthem als das Reizphänomen eines Reflexes zu betrachten, der seinen Weg bei peripherer Nervenläsion entweder direkt absteigend nimmt oder erst aufsteigend bis zur hinteren Rückenmarkswurzel und von da abwärts über das Interspinalganglion geht. Der Reflex würde nach dieser Annahme den sensiblen Weg wählen; er würde, wie Adrian sich ausdrückt, eine andere Äußerung der ihn nicht selten begleitenden sensiblen Symptome sein. Kreibich dagegen bezeichnet ihn als vasomotorisch; der Reiz würde demnach auf sympathischen Fasern zur Haut geleitet. Über den Mechanismus,



mittels welchem der Reiz die Bildung der Zosterbläschen bewirken soll, äußert sich Polland und Kreibich. Nach jenem wird durch den Reflex das Protoplasma der Hautelemente lädiert, wodurch die Capillaren veranlaßt werden, das entzündliche Exsudat abzugeben, nach diesem ist es der direkte Reiz der kleinsten Gefäße.

Die Reflextheorie, wie man sie kurz bezeichnen kann, besitzt gegenüber den anderen den bemerkenswerten Vorzug, daß sie den anatomischen Verhältnissen besser Rechnung trägt. Denn erstens handelt es sich um einen Reflex, der auf den gewöhnlichen Nervenbahnen, nicht auf problematischen (v. Bärensprung) verläuft, zweitens hinterläßt ein solcher keine Spuren in den Nervenbahnen, wie man sie bei der Friedreich-Dublerschen Neuritis oder dem Hoffmann-Friboesschen Gifte erwarten sollte. Indessen, es kommt nicht allein darauf an, daß eine Theorie einer einzigen Eigenschaft der Krankheit nicht widerspricht, sondern es ist zu verlangen, daß sich aus ihr heraus alle pathologischen, experimentellen und klinischen Beobachtungen ohne Schwierigkeit verstehen lassen.

Bei den nicht wenigen Sektionsfällen, welche seit v. Bärensprung mitgeteilt wurden, zeigt es sich, daß sich bald erhebliche, bald leichte oder auch gar keine Veränderungen am nervösen System nachweisen lassen. Head und Campbell meinen, daß im letzteren Falle zur Zeit der Sektion die den Zoster auslösende Nervenveränderung schon wieder zurückgegangen oder gar wieder verschwunden sein könne. Es ist aber selbstverständlich, daß Nervenprozesse, die auf die mannichfachsten Ursachen zurückzuführen sind, einander nicht gleich sein brauchen; daß sie aber imstande sein können, wie andere nervöse Symptome auch den entzündungserregenden Reflex auszulösen. Weniger verständlich ist dagegen, daß derselbe unter den verschiedenen Formen der entzündlichen Efflorescenzbildung keine andere Form in Erscheinung treten läßt als die Vesikeln des Zoster.

Experimente zur Erzeugung neurotischer Bläschen beim Versuchstier blieben bei den häufigen Durchschneidungen und Zerstörungen der Spinalganglien oder der hinteren Rückenmarkswurzeln negativ. Die Folgen der Eingriffe, wenn sie sich zeigten, waren Haarausfall oder Hautgangrän (Joseph, Köster). Dagegen gelang es Rosenow und Sverre Ofdedal Herpesbläschen beim Kaninchen zu erzeugen. Sie injizierten Streptokokkenkulturen und beobachteten hierbei das Auftreten von Bläschen im Trigeminusgebiete und bei der Sektion eine Entzündung des Ganglion Gasseri. Dieser experimentelle Erfolg erinnert an eine Beobachtung von Sunde, der bei der Sektion eines Zosterfalles Eitererreger der gleichen Bakterienart im zugehörigen Ganglion feststellte. Von Experimenten beim Menschen ist bemerkenswert, daß es Kreibich gelang, nach Kelenisierung des Ulnarisstammes



Bläschenbildung im peripheren Hautgebiete dieses Nerven zu erzeugen. Drigalski beobachtete bei Fällen von Meningitis mit recidivierenden Bläschenausbrüchen am Ohre, daß Stiche ins Ohrläppchen mit nachfolgender Einreibung mit Senfspiritus eine neue Eruption bewirkten. Einhorn und Scherber, welche die gleichen Versuche anstellten, hatten keinen Erfolg. Schließlich konnte Kohnstamm bei gewissen Personen (Hysterischen) mit Hilfe hypnotischer Suggestion an bestimmten Hautstellen eine Blasenbildung mit Ausgang in Nekrose erzielen.

Demnach ergibt sich, daß Nervenverletzungen von neurotischen Hautveränderungen gefolgt sein können, aber nicht müssen. Aus den Experimenten geht aber nicht der Grund dieses bedingten Abhängigkeitsverhältnisses hervor. Ferner bleibt es dunkel, weshalb bald entzündliche, bald trophische, bald vasomotorische Veränderungen eintreten; weshalb die Läsion des gleichen Ganglions das eine Mal Herpesbläschen, das andere Mal eine Ophthalmie hervorruft, und weshalb schließlich gewisse Personen reagieren, andere nicht.

Die auffallendsten Eigentümlichkeiten finden sich im klinischen Bilde des Zoster.

Zunächst möchte ich auf die Ätiologie hinweisen. Wenn man von einer solchen spricht, so meint man im Sinne der früheren und gegenwärtigen Theorien die Ursache der peripheren oder ganglionären oder zentralen Nervenstellen, deren Symptom das Zosterexanthem sein soll. In Fällen, in denen diese Ursache festzustellen ist, handelt es sich um Verletzungen, Kontusionen, Kompressionen (durch Exsudate Transsudate, Tumoren, Fremdkörper u. a.); ferner um Prozesse, die aus der Nachbarschaft übergreifen, die Nervensubstanz durchsetzen oder zerstören; dann um Teilerscheinungen anderer Nervenerkrankungen (Neuritiden, Epilepsien, Myelitiden, Tabes, Paralyse u. a.) und schließlich um hämatogene Schädigungen, einerseits um Hämorrhagien, Embolien, Infarkte, Invasionen von Bakterien und pathogenen Zellen, andererseits um Intoxikationen (durch dem Körper zugeführte Gifte, durch Resorptionsstoffe und durch Bakterienprodukte). Während ein großer Teil der hier angeführten Ursachen in ihrer Wirkung wohl verständlich erscheint, ist dies bei den Chemo-, Auto- und Bakteriotoxinen nicht der Fall. Sonst führen dieselben, wenn sie in Zirkulation gelangt wirksam werden, zu Allgemeinerscheinungen oder Organerkrankungen, im besonderen auf der Haut zu Exanthemen, hier dagegen an der verhältnismäßig winzigen Stelle eines Spinalganglions zu einer Erkrankung, deren Intensität mit der für den Gesamtorganismus völlig negativen Wirkung in schroffem Gegensatze steht. Hierzu kommt noch, daß die Entwicklungszeit für toxische Zosteren recht kurz sein kann, die Giftmenge sehr gering und zu schwach, um andere organische Veränderungen zu erzeugen.



Man hat deshalb an eine eigene Empfindlichkeit der betreffenden Nervenstellen gedacht und dies Verhalten als elektiv bezeichnet (Nobl, Riehl, Weidenfeld) oder, wie Polland, eine Affinität derselben zu den im Blute kreisenden Stoffen angenommen. Mit solchen Anschauungen läßt sich aber keine befriedigende Erklärung schaffen, denn damit tritt sofort die unlösbare Frage hervor, wodurch der halbseitige Elektivismus eines einzelnen Interspinalganglions begründet ist.

Zweitens hat man gerade aus dem Umstande, daß der Zoster mit allen übrigen selten, mit den sensiblen Störungen aber häufig vorkommt, geschlossen, er sei eine andere Äußerung derselben. Wie die Beobachtung ergibt, zeigt sich der Zoster teils vor, teils mit und teils nach dem Auftreten sensibler Störungen, aber auch nicht selten ohne sie. Diese wiederum kommen in allen Graden und Formen vor, jedoch ebenfalls häufig genug ohne einen Zoster. Solche Fälle sind teils als selbständige, sensible Zonen, teils in Verbindung mit Zosterepidemien bekannt geworden, eine Möglichkeit, die zur Aufstellung des Krankheitsbildes vom Zoster seine exanthemate geführt hat.

Unter dem Namen eines solchen berichten Sicard, Widal, Zolotoreff, Galisot u. a., daß bei ausgedehnten Zosterepidemien nicht bloß gewöhnliche Fälle, sondern auch solche ohne jede Hautirritation, nur durch sensible Symptome ausgezeichnet, halbseitig auf Segmente beschränkt, beobachtet wurden. Ihre Identität ergab sich daraus, daß Übertragungen zwischen beiden Formen mit Sicherheit festgestellt werden konnten.

Über das Vorkommen des Zoster mit sensiblen Störungen braucht man sich nicht weiter zu wundern, da dieselben viel häufiger sind als andere und vielfach die hauptsächlichsten oder ausschließlichen Folgen von Nervenkrankheiten darstellen. Dadurch unterscheidet sich aber der Zoster ganz wesentlich von ihnen, denn er ist sehr selten. Man denke nur an die zahlreichen Nervenverletzungen im Kriege, weiter an die Häufigkeit von Nervenerkrankungen, die zur Zosterentwicklung führen können, ohne daß sie von ihr gefolgt sind. Diese Seltenheit des Zoster läßt sich mit der bisherigen Auffassung desselben als reflektorisches Symptom nur schwer vereinbaren.

Drittens ist das zeitliche Verhältnis zwischen dem Auftreten des Zoster und dem Beginne der Nervenaffektion an sich schon sehr merkwürdig. Nachweislich kann sich ein Zoster zu allen Zeiten, in welchen ein Nervenprozeß besteht, entwickeln. Fälle von sehr spätem Auftreten des Zoster, wie derjenige von Tschermak, wo die Bläschen erst am 109. Tage nach einer Schußverletzung auftraten, bedürfen entschieden einer besonderen Erklärung. Nach Kreibich ist diese Verzögerung als eine Eigentümlichkeit der Krankheit anzusehen und ist von ihm mit dem Namen des Spätreflexes bezeichnet worden. Kreibich hat hiermit vielseitige Anerkennung gefunden, obwohl das wichtigste, die Ursache des Spätreflexes, unbekannt bleibt.



Die vierte Eigentümlichkeit des Zoster ist seine sogenannte Immunität. Für das Vorkommen einer solchen wird die Beobachtung herangezogen, daß der Zoster nur ausnahmsweise zum zweiten Male bei demselben Individuum auftritt. Gegen eine solche Immunität spricht, daß die Ursachen der Nervenaffektionen sehr verschieden sind; die meisten derselben sind gar nicht imstande, eine solche zu erzeugen (z. B. Traumen). Selbst die Tatsache, daß es Zosterepidemien gibt, ist ohne Bedeutung, denn ein Ganglion, welches eine bestimmte Infektion überstanden hat, könnte doch nicht gegen eine Neuerkrankung aus anderer Ursache geschützt sein. Auch die Trennung in symptomatische (Zosteren bekannter Ursache) und genuine (Zosteren durch unbekannte Infektion) kann hierbei nichts nützen, denn irgendein Unterschied bezüglich der Immunität bei Zosteren verschiedener Herkunft gibt es nicht. Infolge der Schwierigkeiten, welche die Erklärung der Immunität bietet, läßt sich verstehen, wenn Lesser eine solche überhaupt ablehnt und den Grund dieser Eigenschaft in der schon erwähnten Seltenheit des Zoster erblickt. Da man aber die Ursache der Seltenheit nicht kennt, so ist auch hierdurch nicht allzuviel für das Verständnis erreicht. Außerdem kommt aber beim Zoster hinzu, daß sich Erscheinungen finden, welche die Wirksamkeit immunisierender Vorgänge vermuten lassen. Es ist dies die Beobachtung, daß bei Zosteren namentlich solchen, die sich während einiger Tage in einzelnen Schüben entwickeln, jede neue Bläschengruppe sich außerhalb der vorausgegangenen bildet, also niemals auf dem Boden der alten. Selbst Rezidivzosteren zeigen häufig dieses Verhalten und entwickeln sich unter Schonung der früheren Stelle in benachbarten Teilen des Segmentes. Wird die Stelle der ersten Eruption befallen, so geschieht dies erst nach größeren Pausen. Selbst beim Herpes simplex kann man dieses Verhalten mitunter feststellen.

Da die Ätiologie der Nervenaffektionen für das Zustandekommen dieser Vorgänge nicht in Betracht kommt, so wäre an eine Wirkung des von ihnen ausgehenden Nerveneinflusses zu denken. Indessen weder von anderen Reflexen noch von sonstigen nervösen Störungen ist ein ähnliches Verhalten bekannt, so daß auch in dieser Frage die Antwort noch aussteht.

Fünftens käme die Erscheinung des Zoster generalisatus in Betracht. Hiermit bezeichnet man das im Anschluß an einen Zoster erfolgte Auftreten zerstreuter Bläschen an der übrigen Körperdecke. Die Vermutung, daß in diesen Fällen eine Ausbreitung des vorher ganglionär oder peripher lokalisierten Prozesses ins Rückenmark stattgefunden habe, wird durch von v. Zumbusch unterstützt, der entsprechende Veränderungen bei der Sektion eines derartigen Falles fand. Wie die lokale Affizierung eines Ganglion den entzündungs-

erregenden Reiz ins Hautsegment schickt, so soll das kranke Rückenmark in gleicher Weise auf die allgemeine Decke wirken. Indessen die Bedenken, welche gegen diese Auffassung sprechen, daß die Zostereffflorescenzen das Hauptsymptom einer lokalisierten Nervenerkrankung seien, gelten auch für den Generalisatus. Hierzu kommt noch folgendes: Es gibt ausgedehnte Rückenmarksprozesse, die halbseitig sind, und solche, die größere Teile des Rückenmarks befallen, aber keinen Generalisatus dieser Lokalisation. Ferner kommen Rückenmarkserkrankungen vor, die monate- und jahrelang bestehen, ehe es zu einem Zoster kommt, es gibt aber keinen Generalisatus, der einem Zoster vorausginge.

Sechstens wären es die beiden Eigentümlichkeiten der Morphologie, die Koävitas und die Bevorzugung der Bläschenbildung.

Anfänglich ist man der Meinung gewesen, die Zosterbläschen hätten bestimmte der neurotischen Herkunft entsprechende histologische Merkmale (Unna); es hat sich aber herausgestellt, daß sie keine unter allen Umständen spezifische Eigenschaften besitzen, welche gestatten würden, sie von Elementen anderer Ätiologie mit gleichem Bläschencharakter sicher zu unterscheiden (Hoffmann und Friboes).

Auf Grund der Reflextheorie müßte man sich die Entstehung der Koävitas in der Weise vorstellen, daß der entzündungserregende Einfluß plötzlich herdweise im Segment auftritt und nach Entwicklung der Bläschen verschwindet. Indessen der Zoster als das Reizphänomen eines Reflexes müßte von der Dauer desselben abhängig sein; dieser wieder von der Dauer der auslösenden Ursache. Auf den chronischen Verlauf der meisten, Zoster bedingenden Nervenaffektionen ist schon früher hingewiesen worden. Treten bei ihnen sensible, motorische, vasomotorische oder trophische Störungen auf, so halten sich dieselben entsprechend den ursächlichen Prozessen oft monate-, selbst jahrelang. Wie kommt es nun, daß der Zosterimpuls derartig kurz ist, daß er stets zu koäven Efflorescenzen führt?

Die Zosterefflorescenzen bevorzugen mit größter Regelmäßigkeit den Bläschentyp. Die Abortivformen sind verhältnismäßig sehr selten. Indessen Nervenprozesse sind mannigfaltig in ihrer Ätiologie, und Reflexe treten in verschiedenen Intensitätsgraden auf; für die Annahme einer besonderen Gleichförmigkeit des efflorescenzbildenden Impulses gerade beim Zoster fehlt die Begründung.

Siebentens handelt es sich um die Stellung des Zoster als Nervensymptom. Von v. Bärensprung wurde er als Ausfalls- und von den Anhängern der Reflextheorie wird er als Reizerscheinung bezeichnet (man bemerkt beiläufig, daß der Schritt von der einen zur anderen Anschauung im Grunde genommen gar nicht weit ist). Mit einer solchen Bezeichnung will man den Zoster als nervöse Störung besonders hervorheben. Man bedenkt indessen zu wenig, daß Reiz- und Ausfallssymptome



die krankhaften Extreme einer normalen Funktion bedeuten. Wenn dieser Vergleich richtig sein soll, dann muß es auch ein Gegenstück für den Zoster und eine normale Funktion des auslösenden Reflexes geben. Seinerzeit konnte v. Bärensprung als Normalfunktion den trophischen Einfluß, nicht aber das Reizsymptom desselben anführen; die Reflextheorie vermag weder das eine noch das andere.

Schließlich, trotz der Annahme, daß der Zoster neurotischen Ursprungs ist, bleibt er doch auch noch eine Hautaffektion. Als solche tritt er in Beziehung zu jenen, die gelegentlich ebenfalls auf Nervenausbreitungsgebiete der Haut beschränkt vorkommen. Bei diesen Affektionen beobachtet man, daß die gleichen Nervenschädigungen wie beim Zoster auch bei ihnen in Frage kommen.

Es sind zunächst trophische Veränderungen der Haut. Man nimmt auch hier an, daß ein krankhafter Reiz zur Haut geht, der je nach seiner Qualität diese oder jene Wachstumsstörung hervorruft. Die Ausgangspunkte des Reizes sollen die noch heute angenommenen trophischen Zentren (Schlesinger) sein.

Andererseits sind es Hautkrankheiten, wie z. B. Psoriasis, Lichen ruber, Lues, deren Efflorescenzen seltenerweise auch einmal zoniform auftreten. Bei Hautkrankheiten, deren spezifische Natur oder deren selbständiges Krankheitsbild feststeht, ist an eine direkte Wirkung des nervösen Einflusses nicht zu denken.

Brocq beobachtete eine Frau, die nach einer Entbindung ein Ekzem im Gesicht und an den Händen bekommt. Später nimmt dasselbe, während es im übrigen verschwindet, an den Händen genau das Gebiet des N. medianus und radialis ein. Gleichzeitig treten Schmerzen im linken Arm, Druckempfindlichkeit des linken Medianus und des ersten Halswirbels sowie Störungen der Empfindung ein (nach Blaschko).

Brocq meint, daß eine Neuritis imstande sei, einen Locus minoris resistentiae zu schaffen, auf dem sich das Ekzem der Patientin halten konnte. Damit ist freilich noch nicht erklärt, ob, wie und unter welchen Umständen Nervenaffektionen Dispositionen erzeugen. Die Beobachtung, daß sich auf einem Segmente, auf welchem ein Zoster ablief, auch andere Veränderungen entwickeln können, bestimmt Blaschko zu der Ansicht, daß der Zoster eine Prädisposition für Hautkrankheiten hinterläßt. In Fällen, wo ein solcher nicht beobachtet sei, könnte er unbemerkt abgelaufen sein.

Merkwürdig ist es, daß die Ursache der den verschiedenen Affektionen gleichermaßen zukommenden segmentalen, halbseitigen Lokalisation bei jeder Gruppe auf einer anderen Voraussetzung beruhen soll.

Die bisherige Anschauung über die Genese des Zoster genügt demnach keineswegs den Ansprüchen, die an sie gestellt werden müssen. Bei dem Mangel einer solchen, die ihrer Aufgabe den Eigenheiten der Krankheit gegenüber gerecht würde, sehe ich mich veranlaßt, meine



bisher gewonnenen Beobachtungen und Schlüsse mitzuteilen. Diese gehen von früher bereits in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen aus, die aber nicht richtig gedeutet wurden.

Im Jahre 1889 injizierte Touton bei einem Luetiker alle 5 Tage intraglutäal eine gewöhnliche Dosis von Hydrargyrum salicylatum. Bei der dritten Injektion traf er den Ischiadicus oder einen Ast desselben. Der Pat. bekam eine lähmungsartige Schwäche in der betroffenen Gesäßmuskulatur mit drückenden und stechenden Schmerzen, die nach dem Kreuzbein und den unteren Lendenwirbeln hin ausstrahlten, in der Mittellinie aber aufhörten. Am folgenden Tage erschien eine Eruption von Zosterbläschen am gleichseitigen Oberschenkel. Touton meint, daß es sich bei seinem Pat. um einen traumatischen oder traumatisch-reflektorischen Zoster gehandelt habe.

Selenew berichtet über ähnliche Beobachtungen, nach denen bei den Kranken die Zosterbläschen nach der 10. bis 20. Einspritzung löslicher Quecksilbersalze erschienen.

Bei intramuskulären Quecksilberinjektionen sucht man für gewöhnlich den Nerv zu vermeiden; trifft man ihn trotzdem, so zieht man die Hohlnadel wieder heraus und sticht sie an anderer Stelle wieder ein. Immerhin kommen Quecksilberinjektionen in den N. ischiadicus und seine Äste vor. Die Beobachtungen, die sich hierbei ergeben, lassen erkennen, daß ein nachfolgendes Auftreten von Bläschen im Nervenversorgungsgebiete der Haut recht selten ist; sie zeigen sich nicht bei jedem, sondern nur bei einzelnen Individuen und nicht sofort nach der ersten Injektion.

Für die Schädigung des Nerven können zwei Ursachen herangezogen werden; nämlich außer der Verletzung auch das Quecksilber. Touton zieht die Möglichkeit seiner Einwirkung nicht weiter in Betracht, da ihm offenbar das Trauma völlig ausreichend erscheint. Indessen ist andererseits der Einfluß des Giftes nicht auszuschließen, wenn auch die Bedeutung desselben aus den Beobachtungen nicht eindeutig hervorgeht.

Eigene Beobachtung. Im April 1904 hatte sich einer meiner Kranken mit Lues infiziert. Nach dem Ausbruche der Roseola erhielt er intraglutäale Injektionen mit Quecksilbersalicylat (10 % zu 1 ccm). Bei der 4. Injektion wurde zufällig der Nerv getroffen, die Nadel sogleich wieder herausgezogen und an einer anderen Stelle eingestochen. Am folgenden Tage zeigten sich koäve Bläschen am inneren Knie der gleichen Seite, dem sich bald ein Nachschub abwärts am Unterschenkel anschloß. Die späteren Einspritzungen wurden ohne einen neuen Ausbruch vertragen. 8 Wochen nach Beendigung der ersten Kur erhielt der Patient Jodkali. Da die Möglichkeit vorhanden war, daß vielleicht auch dieses Mittel einen Einfluß auf die Bläschenbildung ausübe, wurden neben der inneren Behandlung auch einige Injektionen mit sterilem Wasser gegeben. Trotzdem aber auch eine in den Nerv verabreicht wurde, erfolgte nichts. Gegen Ende des Jahres unterzog sich der Kranke einer Schmierkur, gleichzeitig wurden Injektionen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung in den Nerv injiziert. Am Ende der zweiten Woche entstand ein Ausbruch koäver Bläschen an der Rückseite des Oberschenkels. In der vierten Woche mußte die Kur abgebrochen wer-



den, da sich am übrigen Körper ein Quecksilbererythem zu entwickeln begann. Im März 1905 wurden Jodkali intern und intraglutäal Arseninjektionen gegeben, ohne daß sich eine Hautirritation zeigte. Weitere Beobachtungen ließen sich nicht mehr anstellen, da der Kranke aus dem Gesichtskreise entschwand.

Es handelt sich bei diesem Patienten ebenfalls um einen Zoster nach Quecksilberinjection, aber mit rezidivierenden Ausbrüchen. Diesem seltenen Zufalle war es zu verdanken, daß man die Bedingungen der Bläschenentwicklung besser als sonst verfolgen konnte. Drei Ursachen sind offenbar für ihre Entstehung in Betracht zu ziehen. Erstens eine Traumatisierung des Nerven, zweitens das Quecksilber und drittens eine individuelle Disposition zur Bläschenbildung. Was das Quecksilber anlangt, so wirkt es nicht durch die Infiltrierung des Nerven, sondern erst dadurch, daß es nach seiner Resorption in die Zirkulation gelangt, also hämatogen. Der Anteil des Quecksilbers am Zustandekommen des Zoster kann einerseits im Sinne der Reflextheorie so aufgefaßt werden, daß das zirkulierende Gift in Verbindung mit dem Trauma den Nerv derartig schädigt, daß er den entzündungserregenden Reiz zur Haut abgibt. Man kann sich aber auch vorstellen, daß das Quecksilber per circulationem dermal wirkt, und zwar deshalb, weil die Haut der Patienten die latente Neigung besitzt, auf dasselbe zu reagieren.

Für eine derartige Möglichkeit möchte ich folgendes anführen.

Eigene Experimente. Im Jahre 1910 bot sich mir die Gelegenheit, eine kleine gelbe Dogge zu erwerben, welche die Eigenschaft hatte, nach Fütterung mit älterem, fauligen und sehr fetthaltigen Pferdefleisch ein akutes Exanthem zu bekommen. Es zeigte sich gewöhnlich zuerst in der Lenden- und Kreuzbeingegend, verbreitete sich aber von da aus rasch über den ganzen Körper. Die Efflorescenzen, aus denen das Exanthem bestand, setzten sich aus mehr oder weniger geröteten Knötchen und Quaddeln zusammen, welche stark juckten und offenbar durch Schaben und Kratzen zum Nässen, Eitern und Bluten gebracht wurden. Nachdem ich beobachtet hatte, daß die nach der erwähnten Nahrungszufuhr eintretende Hautirritation sich regelmäßig und gleichmäßig zeigte, wurde folgender Versuch ausgeführt. Es wurde mit der Fütterung in der entsprechenden Weise begonnen und am gleichen Tage der linke N. ischiadicus nahe seiner Austrittsstelle durchschnitten. Bereits am folgenden Tage traten Efflorescenzen an der gelähmten Hinterextremität auf, welche sich dicht entwickelten und mitunter zu größeren Herden konfluierten. An zwei Stellen entstanden große Abscesse, welche aufbrachen. Am 5. Tage begann der Ausschlag auch am übrigen Körper. Nach Aussetzen der Fütterung und Verabreichung von Magerkost trat Rückgang ein. Die Efflorescenzen heilten, wie man dies bei jeder Eruption beobachten konnte, ohne Narbenbildung ab, nur an der Stelle der Abscesse kam es zu unregelmäßigen hypertrophischen Narben.

Einem anderen Tiere dieser Art, welches die gleiche Eigenschaft besaß und welches ich 2 Jahre später erhielt, wurde die zweite hintere Cervicalwurzel durchschnitten. Hier traten infolge der verabreichten entsprechenden Fütterung die Efflorescenzen auf der verletzten Seite am Hinterkopfe auf. Bei baldiger Änderung des Futters blieben dieselben beschränkt und heilten bald ab. Der Wiederbeginn der Fütterung brachte ein dem ersten Ausbruche entsprechendes Rezidiv.



Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß bei den Tieren durch die Resorption irgendeines Fäulniskörpers eine Dermatitis erzeugt wird, welche bei reichlicher Fütterung bald, bei sparsamer später eintritt. Bei Anwendung der letzteren Methode und gleichzeitiger Nervendurchschneidung entsteht das Exanthem im Hautabschnitte des verletzten Nerven bereits zu einer Zeit, wo auf der allgemeinen Decke noch nichts zu bemerken ist. Dieses lokale Exanthem ist morphologisch und ätiologisch dem am Körper des Tieres verbreiteten durchaus gleich; es unterscheidet sich von ihm außer durch seinen Sitz dadurch, daß es zur Entwicklung einer geringeren Giftmenge benötigt und ferner, daß es plötzlicher und heftiger auftritt.

Aus diesen Symptomen ist die Wirkung des von der Nervenläsion ausgehenden Einflusses deutlich erkennbar. Er besteht darin, daß er die Haut des Versorgungsgebietes für Reaktionen, für welche sie befähigt ist, hochgradig sensibilisiert. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Genese dieser experimentellen Dermatitis in jeder Beziehung auf gleicher Stufe mit dem Quecksilberzoster steht. Die Haut der betreffenden Personen verhält sich, wie die der Tiere, gegen geringe Mengen des Giftes latent, bei einer mäßigen Anreicherung, die aber für eine ausgedehnte Entzündung noch lange nicht genügt, wird dasselbe bereits in dem durch den krankhaften Nerveneinfluß leichter reagierenden Segmente wirksam.

Nachdem dieser Mechanismus beim Quecksilberzoster festgestellt ist, fragt es sich, ob Grund vorhanden ist, anzunehmen, daß derselbe auch ganz allgemein für alle Zosteren zutrifft. Wie die Verhältnisse der Praxis ergeben, ist es ausgeschlossen, daß in jedem Fall das Zusammentreffen einer nervösen Affektion mit einer bläschenbildenden Ursache mit Sicherheit konstatiert wird. Denn man kann nur selten die einem Zoster vorausgehenden Momente beobachten, sondern ist auf die anamnestischen Angaben der Kranken, die in dieser Hinsicht nur zu oft versagen, angewiesen.

Zunächst würde es für diese Frage schon von wesentlicher Bedeutung sein, wenn es gelänge, bei einigen Zosterfällen die beiden in Betracht kommenden Ursachen des Zoster klarzustellen.

Bei der Betrachtung einschlägiger Fälle können zwei Gruppen unterschieden werden. Einmal eine solche, bei welcher ein einziger pathologischer Prozeß zur Entstehung beider Ursachen führt. Dies betrifft gewisse Organerkrankungen, so z. B. die Lithiasis der Gallen- und Harnwege. Denn bei ihr bewirken die Konkremente nicht bloß Nervenreiz, sondern auch Irritation und Entzündung der Schleimhäute, von denen aus Resorptionskörper in die Zirkulation gelangen können. Ferner sind es Lungen-, Darm-, Uterusaffektionen, welche sowohl Nerven alterieren, als auch Auto- und Bakteriotoxine abgeben können.

Dasselbe gilt von infektiösen Prozessen, welche die Nervensubstanz ergreifen.

Die andere Gruppe umfaßt Fälle, bei denen die Ursache der Nervenaffektion und die direkte Veranlassung des Zosterexanthems auf verschiedener Basis beruht. Beide Momonte sind in solchen Fällen nicht allzu selten erkennbar. Man hat sie aber, wie schon das Beispiel des Quecksilberzosters beweist, nicht weiter beachtet, weil man bei der Auffassung des Zosters im Sinne der Reflextheorie nur eine Ursache gebrauchen kann.

Als Beispiele sollen die folgenden dienen.

Eigene Beobachtungen.

Im Jahre 1904 erlitt eine 43jährige Frau einen Stoß zwischen die Wirbelsäule und das linke Schulterblatt, worauf sich ziehende Schmerzen in der linken Brustseite einstellten. Da dieselben zunahmen, verwandte die Kranke Einreibungen und nahm innerlich Eucalyptusöl. Nach 4 Tagen zeigten sich innerhalb der Grenzen des vierten Dorsalsegmentes gruppierte koäve Bläschen.

In diesem Falle ist es außer einem spinalen Trauma die Resorption von Eucalyptusöl, welche die Entwicklung des Zoster bedingt.

Ein 48jähriger Kaufmann bekommt im Jahre 1909 nach einer Durchnässung eine Neuritis im rechten sechsten Intercostalis. 14 Tage später bricht nach dem Genuß von Ölsardinen, welche ihm Verdauungsbeschwerden bereiteten, ein Zoster im zugehörigen Hautsegmente aus. Zwischen der Mahlzeit und dem Ausbruche des Exanthems sind etwa 20 Stunden verflossen.

In diesem Falle kommen eine rheumatische Neuritis und ein Fischgift in Betracht.

Ein 32jähriger Pat., der sich 1906 Lues zugezogen und hiergegen verschiedentlich Kuren angewendet hatte, bekommt 1911 eine Neuralgie an Schulter und Oberarm der linken Seite. In der Meinung, daß es sich um eine neue Äußerung seiner alten Infektion handelt, läßt er sich Salvarsan injizieren. Nach der zweiten Injektion tritt Bläscheneruption im Bereich des letzten Cervicalsegmentes ein. Die Neuralgie wurde nicht gebessert, sondern reagierte auf Atophan.

Die beiden Komponenten sind eine offenbar rheumatische Neuralgie und das injizierte Salvarsan.

Ein Gegenstück ist der folgende Fall: 1913, ein 25jähriger Pat. mit positiver Wassermannreaktion leidet seit mehr als einem Jahre an einem gruppierten Herpes zoster gangraenosus im 5. Intercostalraum. Die Eruptionen erfolgen in Intervallen von einigen Wochen. Häufig bestehen Hyperästhesie und ein Schmerzgefühl bei Beklopfen des 5. und 6. Brustwirbels. Seit 2 Jahren besteht chronische Obstipation. Nach einer spezifischen Kur Heilung.

Hier sind es eine spezifisch-luetische Neuralgie und eine Autotoxinbildung ex intestinis.

Die angeführten Beispiele sprechen für die Möglichkeit, daß alle Zosteren nach Art des Quecksilberzosters entstehen können.

Der nahe liegende Einwand, daß in manchen Fällen (genuine Zosteren) die alte Theorie zu Recht bestehen möchte, ist nicht stichhaltig, weil die Existenz der gleichen Grundlage auch bei diesen nicht



auszuschließen ist. Außerdem spricht die Erwägung, daß die direkte (toxische) Ursache des Zoster sehr verschieden, das klinische Bild in seiner Ausgeprägtheit aber immer dasselbe ist, für die Gleichheit der indirekten nervösen Wirkung.

Die Aufstellung einer neuen Zostertheorie würde aber ihren Zweck nur ungenügend erfüllen, wenn es nicht mit ihrer Hilfe gelänge, die bisher durchaus dunkel gebliebenen Eigentümlichkeiten der Krankheit, auf welche im vorhergehenden hingewiesen wurde, zu deuten.

Zunächst die Beobachtung, daß der Zoster auf der Haut immer der gleiche, während Art und Stärke der bei den Sektionen gefundenen Veränderungen am Nervensystem sehr verschieden ist. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Entwicklung eines Zoster nicht von den Nervenaffektionen direkt, sondern indirekt von ihnen, nämlich von einem Symptom derselben, abhängt. Eine funktionelle Störung, als welche die Erhöhung der Reaktionsfähigkeit zu betrachten ist, hat an sich mit dem Grade der pathologischen Veränderung nichts zu tun (cf. Sensibilität und Motilität).

Weiter die Experimente zur Erzeugung neurotischer Bläschen. In den Fällen von Rosenow und Sverre Ofdedal kann man das toxische Moment in dem Zirkulieren von Staphylokokkenprodukten einerseits und andererseits die nervöse Ursache in der Infektion des Ganglion Gasseri erkennen. Bei Drigalski handelt es sich um eine traumatische Reizung peripherer Nerven und um eine Resorption von Oleum sinapis. Wenn Scherber und Einhorn bei der Nachprüfung dieser Beobachtung negative Resultate erhielten, so kann dies schon an dem Mangel einer individuellen Disposition zur Bläschenbildung gelegen haben.

Schließlich die wichtigen klinischen Eigentümlichkeiten des Zoster.

Erstens gelangt die Ätiologie des Zoster zu einer ganz anderen Bewertung. Der Zoster ist zwar eine entzündliche Veränderung der Haut, unterscheidet sich aber genetisch wesentlich von einer gewöhnlichen Dermatitis. Denn diese entsteht allein durch eine Schädlichkeit, welche ausreichend ist, um die natürliche entzündliche Reaktion der Haut hervorzurufen; jener dagegen durch eine solche, die für eine derartige Leistung zu schwach ist und im Segment nur deshalb wirkt. weil dasselbe eine krankhafte Steigerung seiner Reaktionsfähigkeit erfahren hat. Die gewöhnliche Hautenzündung beruht deshalb auf einer einfachen primären Ursache, der Zoster aber auf einer doppelten sekundären, nämlich auf Krankheitszuständen (latente Toxikosen und Nervenreiz), welche ihrerseits durch Krankheitsprozesse mit selbständigen Ursachen hervorgerufen werden. Infolgedessen betrifft eine ätiologische Bezeichnung, wie sie dem Zoster so häufig beigelegt wird. nur die Ursachen der beteiligten Krankheitsprozesse, nicht seine eigentliche Genese.



Auf Grund dieser Erkenntnis erübrigt sich völlig die für die Reflextheorie notwendige Annahme jener zweifelhaften elektiven Wirkung von Schädlichkeiten auf Nervenstellen.

Zweitens braucht man sich über die Unabhängigkeit des Zoster von den Erscheinungen der Nervenaffektionen nicht weiter zu wundern. Denn da er nicht ein Symptom, sondern eine Komplikation derselben darstellt, so müssen alle Möglichkeiten des Vorkommens bestehen. Entwickelt z. B. eine Ganglionerkrankung außer der Störung der Reaktionsfähigkeit keine weiteren nachweisbaren Erscheinungen, so gibt es einen Zoster ohne Begleitsymptome, im anderen Falle wird er auch mit sensiblen, motorischen oder anderen Störungen einhergehen. Das Auftreten von sensiblen Zonen ohne Bläschenbildung ist etwas ganz Gewöhnliches; auf Grund der Genese auch selbstverständlich, insonderheit auch bei Zosterepidemien. Die Auffassung solcher Fälle als Zoster sine exantheme ist sinnwidrig; sie ist die Folge des Irrtums, daß der Zoster das Symptom einer Nervenkrankheit sei, die bald mit, bald ohne Hautveränderung einhergeht. Als Symptom müßte der Zoster viel häufiger sein. Seine Seltenheit läßt sich nur verstehen aus der Erkenntnis, daß er auf dem zufälligen Zusammentreffen von bestimmten krankhaften Zuständen beruht. Man muß sich vergegenwärtigen, daß Nervenaffektionen, bei welchen ein Zoster vorkommen kann, nicht immer regelmäßig eine Erhöhung der Reaktionsfähigkeit bilden, denn auch andere Innervationsstörungen sind keine ständigen Begleiter, weiterhin werden die betreffenden Personen nicht immer gleichzeitig gegen ein bläschenbildendes Toxin latent empfindlich sein und dasselbe in der günstigen Quantität besitzen. Wären Nervenaffektionen nicht verhältnismäßig häufig, so würde voraussichtlich der Zoster noch viel seltener sein, als er es schon ist.

Drittens das zeitliche Verhältnis zwischen Zoster und Nervenaffektion. Die für die Entstehung des Zoster notwendigen Ursachen können sich rasch zusammenfinden, oder aber es kann die eine schon lange bestehen, während die andere noch aussteht. Weiter ist daran zu denken, daß bei Nervenkrankheiten sich die Reaktionsstörung der Haut mitunter auch erst spät entwickeln kann. Infolgedessen bedarf es bald kürzerer, bald längerer und mitunter auch sehr langer Zeit, bis die für die Bildung des Zosterexanthems günstige Kombination eintritt. Der letztere Fall ist jene Erscheinung, die man als Kreibichschen Spätreflex bezeichnet; er findet hiermit seine einfache Deutung.

Viertens handelt es sich um die Frage der Immunität. Mit der Seltenheit des Zoster (Lesser) läßt sich nicht viel anfangen; damit kann man weder die Ursache der Rezidive, noch diejenige der immunisierenden Wirkung, welche die Bläscheneruptionen hinterlassen, feststellen. Aus der Beobachtung am Quecksilberzoster ergibt sich,



daß für die Wiederkehr die gleichen Bedingungen in Betracht kommen, welche den ersten Ausbruch hervorriefen. So z. B. sah Westberg bei einem Patienten, der an einer rheumatischen Diathese litt, offenbar in Beziehung zu den Steigerungen derselben wiederholt im Hautgebiete desselben Nerven (Plexus sacrococcygeus) Bläscheneruptionen auftreten.

Der Grund, weshalb die Bläscheneruptionen des Zoster eine lokale Immunität hinterlassen, läßt sich aus bereits bekanntem oder schon besprochenem nicht ableiten. Ehe ich deshalb auf diese Frage eingehe, werde ich im folgenden einige einschlägige Fälle ganz kurz anführen, die ich zum großen Teil während meiner Kriegsdienstzeit unter dem umfangreichen Material der Spitäler, zu denen ich kommandiert war, beobachten und sammeln konnte.

Eigene Beobachtungen.

Arbeiter S. aus Leipzig, geboren 1862, bekam 1882 einen Zosterherd auf der rechten Thoraxseite, 8 cm lang zu 3 cm breit, in den vorderen Partien des 7. Dorsalsegmentes, während in den rückwärtigen desselben ein kleinerer Herd zu bemerken war. Gleichzeitig bestanden neuralgische Beschwerden und Hustenreiz. Die Efflorescenzen, anfangs vesiculös, dann stark gangränisierend, hinterließen an ihrem Sitz eine dauernde Narbe. Im Jahre 1908 trat ein neuer Ausbruch auf unter den gleichen Erscheinungen wie früher; sowohl von seiten der Lunge, als auch bezüglich der Empfindlichkeitsstörungen, namentlich an der Austrittsstelle des 7. Intercostalnerven in der Gegend des seitlichen Wirbelfortsatzes. Die neuen Bläschen entwickelten sich in unmittelbarem Anschlusse an die Randpartien der alten Narbe, hauptsächlich ventral und dorsal derselben. Eine histologische Untersuchung ergab vor allem bis in die Tiefe der Subcutis reichende Entzündung um die Gefäße.

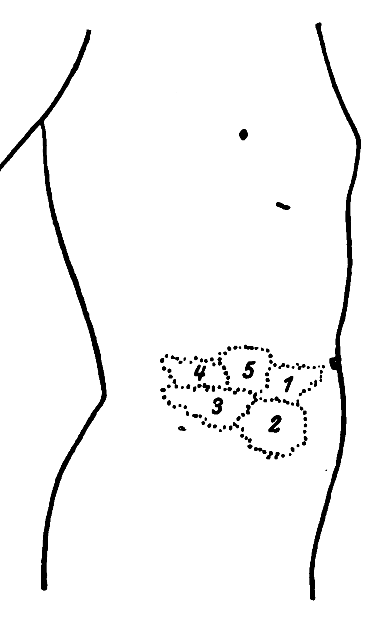
Reisender N. aus Düsseldorf, geb. 1870, wird seit 10 Jahren durch das Auftreten von Bläscheneruptionen am linken Glutäalbacken belästigt, welche zunächst seltener, später aber häufiger auftraten, in der letzten Zeit in Abständen von etwa 2 Monaten. Sie heilten stets ohne Narbenbildung ziemlich rasch ab, die ersten Eruptionen bildeten sich neben der Stelle der früheren, traten aber dann auch auf den alten auf. Sie waren begleitet von ziehenden Empfindungen, die vom Kreuz nach der befallenen Glutäalgegend und dem Damm zu ausstrahlten. Die Prostata war etwas empfindlich und vergrößert. In der gleichen Zeit litt der Betreffende an Obstipation und Phosphaturie.

Der Landsturmmann K., geb. 1879, besitzt seit 1904 eine kleine offene Bruchpforte der rechten Seite. Nicht selten kommt es zum Durchbruch von Darmteilen, die aber meist schon vom Pat. selbst zurückgedrängt werden können, mitunter aber kam es zu vorübergehenden Einklemmungserscheinungen. In diesem Falle folgte gewöhnlich sehr bald eine Eruption von Zosterbläschen, die immer an derselben Seite des Unterleibes saßen. Die Lokalisation war rechts zwischen Rippenbogen und Leistenbogen einerseits, und andererseits zwischen vorderer und hinterer Mittellinie. Die Zosterbläschen heilten stets ohne Narbenbildung ab. Die Darmeinklemmung löste sich immer spontan, so daß der Patient, nachdem er sie mehr als 30 mal glücklich überstanden hatte, derselben keine besondere Gefahr beimaß. Im Sommer 1917 kam er wegen eines Ulcus molle in das k. u. k. Barackenspital in Dejwitz. Eines Tages klagte er über Schmerzen in der linken Leiste. Am folgenden Tage war eine pflaumengroße Schwellung



in der Leiste und auf der Haut ein Zoster im Gebiete des 10. bis 12. Dorsalsegmentes zu beobachten. Da sich die Symptome der Einklemmung rasch steigerten, wurde er nach einer chirurgischen Abteilung verlegt.

Landsturmmann S., geb. 1885, litt seit seinem 14. Jahre nach anstrengender Arbeit an Magen- und Darmkoliken, die gewöhnlich von Obstipation und Erbrechen begleitet waren. Sie hielten meist einige Tage an, verloren sich bei Schonung und kehrten bei gleicher Ursache wieder. Im Jahre 1912 trat nach einem Kolikanfall ein Zosterherd von etwa 8 : 4 cm Durchmesser in der rechten Abdominalhälfte auf, der nach Abheilung der Vesikeln zu einer erheblichen und bleibenden Vernarbung der befallenen Stelle führte (s. Abb. 1). Im folgenden Jahre wurde unter der gleichen Veranlassung ein neuer Herd gebildet, welcher ganz denselben Verlauf nahm. Er schloß sich an den ersten, und zwar unterhalb desselben dicht an (s. Abb. 2). Wieder ein Jahr später erfolgte ein dritter Ausbruch unter ganz gleichen Umständen, der sich seitlich und nach rückwärts neben dem zweiten lokalisierte (siehe Abb. 3). Nach $1^1/_2$ Jahren erschien ein vierter Herd über dem dritten (s. Abb. 4) und im Herbst 1917 ein fünfter als vorläufig letzter, der eine Lücke zwischen erstem und viertem ausfüllend auch noch die Grenzen des zweiten und dritten berührte (s. Abb. 5). Den Verlauf dieses letzten Ausbruches konnte ich im obengenannten Spitale beobachten. 3 Tage nachdem der Pat. über Verdauungsstörungen zu klagen hatte, traten koäve Bläschen auf, die sich trübten und nach Verlust der Blasendecke stark eiterten. Nach dem Versiegen der Sekretion entstand eine Kruste, unter welcher es zur Überhäutung und Vernarbung kam. Die nicht entzündeten Teile des 10. u. 11. Dorsalsegmentes zeigten im ventralen Abschnitte desselben herdförmige Hyperästhesien. Der Dünndarmkatarrh mit konsekutiver chronischer Stuhlverstopfung hielt bei dem Kranken aber weiter an, so daß er auf eine innere Abteilung verlegt werden mußte. Trotz des Fortbestehens der Grundursache kam es zu keinem neuen Ausbruche, wenigstens bis Ende des Jahres 1917, wo ich den Kranken aus dem Gesichtskreis verlor.



Student W., geb. 1892, zog sich im 6. Lebensjahre zum ersten Male eine Bläscheneruption an der rechten Ohrmuschel zu, die gewöhnlich im Frühjahr oder Herbst rezidivierte. Die Ausbrüche waren mehr oder weniger mit Allgemeinerscheinungen, Mattigkeit, Schwellung der regionären Drüsen, Fieber und Appetitlosigkeit, verbunden. Die Ohrmuschel wurde hierbei heiß, empfindlicher, und der Pat. fühlte ein lebhaftes Brennen in derselben. Die entwickelten Bläschen, die immer koäv waren, trockneten ein und heilten ohne Narbenbildung ab. Im April 1903 war der Ausbruch heftiger als sonst, die Bläschen gingen in eine Gangränisierung über, die einer tiefen Vernarbung Platz machte. Seitdem traten nie wieder Bläschen auf, aber zu den erwähnten Zeiten, namentlich in den ersten Jahren, zeigte die Ohrrmuschel die frühere Rötung und die sensiblen Störungen, welche dem Pat. wohl bekannt waren.

Infanterist B., geb. 1898, zieht sich im Frühjahr 1917 einen Katarrh der oberen Luftwege zu, der mit einer Irritation der Conjunctiva und einem nicht



weiter empfindlichen Bläschenausbruch im Gebiete des Nervus frontalis verbunden ist. Als er im Juni 1918 wegen Gonorrhöe meiner Behandlung überwiesen wurde, hatte er zwei derartige Rezidive überstanden. Mitte Juli bekam er wieder einen Katarrh und eine Eruption dichtgestellter Bläschen im gleichen Nervengebiete. In Narkose wurden von mir sämtliche Bläschen tief excochleiert, darauf mit Kalicausticumätzung und 10 % Pyrogallussalbe einige Tage nachbehandelt, wie man dies früher bei Lupus zu tun pflegte, worauf eine granulierende Wunde entstand, die mit Narbenbildung in 4 Wochen abheilte. Anfang Oktober bekam er wieder einen Katarrh; die Conjunctiva zeigte wie immer ihre Hyperämie, auch die Frontalispartie war gerötet, aber Bläschen erschienen nicht.

Schon die Beobachtung, daß sich an einen Zoster Innervationsstörungen, sensible, motorische und vasomotorische Erscheinungen, ferner trophische Veränderungen oder schließlich chronische Krankheiten der Haut auf seinem früheren Standorte anschließen können, weist auf die Möglichkeit des Fortbestehens nervösen Einflusses und toxischer Ursachen hin. Für die Frage der Immunität bedeutet dies, daß ihre Ursache offenbar in der Haut selbst liegen dürfte. Nun geht aus den vorstehenden Krankenberichten hervor, daß tiefe, bleibende Narben fast regelmäßig von Rezidiven gemieden werden. Aber auch die Narben kommen nicht in Betracht, da sie zur Zeit des Immunitätseintrittes noch nicht vorhanden sind. Vielmehr besteht während derselben nur ihre unmittelbare Veranlassung, d. h. die Entzündung. Berücksichtigt man hier weiter die klinische Erfahrung, daß der Herpes zoster zur Nekrose und Narbenbildung, der Herpes simplex dagegen zu einfacher Bläschenentwicklung und vollständiger Wiederherstellung der Haut neigt, und ferner die histologische Beobachtung, daß der eine entzündliche Veränderungen bis in die Tiefe der Subcutis, der andere nur solche in den oberflächlichen Schichten der Haut hervorruft, so kommt man zu der Überzeugung, daß die Entzündung beim Zoster die eigentliche Veranlassung ist, welche die krankhaft erhöhte Reaktionsfähigkeit im Segmente wieder zur Norm zurückführt, durch Tiefenwirkung eine längere oder dauernde Herabsetzung derselben zustande bringt.

Fünftens handelt es sich um die Erklärung des Zoster generalisatus, namentlich um die Frage, ob auch er unter Nerveneinfluß zustande kommt. Ehe ich aber auf diese eingehe, möchte ich auf folgende Beobachtung von Mörbitz hinweisen.

Vor 10 Jahren beobachtete er einen Kranken, der wegen Neuralgien längere Zeit Natrium salicyl. und Antipyrin genommen hatte. Er bekam zunächst einen Zoster thoracicus, und während er die Medikamente weiter gebrauchte, sehr bald ein verbreitetes aus koäven Bläschen bestehendes Exanthem. Auf Grund der Kenntnis, daß der Kranke Mittel gebraucht hatte, die imstande waren, am Körper einen Ausschlag dieser Art zu erzeugen, hielt Mörbitz den Fall für ein Arzneiexanthem, welches dem vorausgehenden Zoster zufällig sich anschloß. Vorausgesetzt, die toxische Ursache wäre unbekannt geblieben, so hätte Mörbitz wohl ohne Zögern die Diagnose auf Zoster generalisatus gestellt.



Dieser Fall von Mörbitz zeigt eine auffallende Übereinstimmung mit den oben mitgeteilten Tierversuchen, bei welchen ein autotoxischer Körper in geringer Menge eine Eruption in dem unter dem Einflusse einer Nervenverletzung stehenden Hautgebiete hervorruft, während die gesteigerte Zufuhr des Mittels zu einem über die ganze Decke verbreiteten Exantheme führt.

Ein derartiges Verhalten kann man mitunter auch spontan beobachten, so z. B. bei einer anfänglich zoniformen Psoriasis oder Roseola syphilitica, der im Anschluß an diese Lokalisation bald die Ausbreitung der Efflorescenzen an der übrigen Körperoberfläche in der üblichen Weise folgt (cf. auch Tierexperimente).

Für die Genese des Zoster generalisatus ergibt sich hieraus, daß jene latenten Chemo-, Auto- und Bakteriotoxine, welche ausreichen, um in einem unter Nerveneinfluß stehenden Segmente den gewöhnlichen Zoster zu erzeugen, gelegentli chdurch Zufuhr oder Anreicherung eine derartige Stärke gewinnen können, daß sie auch an der übrigen Fläche wirksam werden. Hiernach wäre der Zoster generalisatus nichts weiter als ein gewöhnliches Exanthem, bei dem ein besonderer nervöser Einfluß keine Rolle spielt. Dieser Ansicht entspricht die Lokalisation des Generalisatus. Weiterhin fehlen bei ihm die einen gewöhnlichen Zoster begleitenden sensiblen oder anderen Symptome der Nervenaffektionen. Will man der Beobachtung von v. Zumbusch eine größere Bedeutung zumessen, so kann dieselbe nur allgemeiner Art sein, obgleich der Nachweis eines allgemeinen nervösen Einflusses auf Exantheme mit Schwierigkeiten verknüpft ist. Aber auch dann wäre an der Annahme, daß der Zoster generalisatus ein gewöhnliches toxisches Exanthem ist, nichts geändert.

Sechstens sind es die morphologischen Besonderheiten des Zoster. Zunächst die Koävitas. Sie erklärt sich aus den gewonnenen Erfahrungen von selbst. Die gleichmäßige Entwicklung der Efflorescenzen ist die natürliche Folge der in einem bestimmten Zeitpunkte sich vollziehenden Kombination der auslösenden Ursachen. Die gleichmäßige Zurückbildung wird durch die auf der Höhe der Efflorescenzentwicklung einsetzende lokale Immunisierung erzeugt.

Im Gegensatz zur Koävitas ist die Bevorzugung des Bläschencharakters nicht ohne weiteres aus dem Zostermechanismus verständlich. Es ist nicht bloß auffällig, daß der Zoster, abgesehen von den sehr seltenen Abortivformen, regelmäßig Bläschen bildet, sondern daß er auch die einzige Form der akut entzündlichen segmentalen Affektionen darstellt. Die direkte toxische Ursache kann diese Erscheinung nicht erklären. Denn z. B. organische oder anorganische Gifte, Auto- oder Bakterienprodukte, erzeugen sonst Efflorescenzen in allen Graden der Entzündung.

Wenn man Fälle, wie z. B. denjenigen von **Epstein**, betrachtet, wo zwei Brüder nach dem gemeinsamen Genusse einer reichlichen Portion Miesmuscheln gleichzeitig erkranken, und zwar der eine an einer gewöhnlichen Urticaria, der andere dagegen an einem Bläschenzoster, so muß man sich fragen, weshalb die Efflorescenzbildung bei den beiden Patienten verschieden war, obgleich doch beide den gleichen spezifischen Stoff, annähernd in gleicher Konzentration, resorbierten. Sicherlich kann ein Muschelgift in der Lage sein, Bläschenelemente auf der Haut zu erzeugen, außerdem ist auch eine Urticaria vesiculosa sive bullosa bekannt, aber andererseits ist auch das Auftreten einer Urticaria im Segmentalgebiete nicht auszuschließen, um so weniger als solche Zustände schon beschrieben worden sind. Man kann hiernach annehmen, daß noch ein anderer Grund an der Bildung der Zosterbläschen beteiligt ist.

Eigene Beobachtung. Ein 26jähriger Kaufmann entdeckt Anfang 1911 3 bis 4 Wochen nach erfolgtem Coitus eine Erosion an seinem Praeputium. In der gleichen Zeit entwickelt sich bei ihm ein schmerzhaftes Ziehen oberhalb und entlang der linken Inguinalfalte. Einige Tage später zeigen sich innerhalb der erwähnten Gegend Efflorescenzen. Bei der Untersuchung, zu welcher er sich namentlich wegen der sensiblen Störungen entschließt, ergibt sich zunächst durch den Nachweis der Spirochaeta pallida der spezifische Charakter der suspekten Veränderung am Gliede. Die Efflorescenzen, welche der Pat. seit 2 Tagen aufweist, beginnen in der Mittellinie am Mons veneris, ziehen oberhalb der Inguinalfurche in der Breite von 2 bis 3 Fingern gegen die Crista ilei, dorsalwärts sich verschmälernd und schließlich noch vor der dorsalen Mittellinie aufhörend, wobei die End- und Längsrichtung gegen den letzten Brustwirbel zeigt. Die Elemente dieser Eruption bestehen aus Papeln von der bei Lues gewöhnlichen Farbe und Konsistenz, sie zeigen dabei die auf Druck zurückbleibende gelbliche Infiltrierung der Cutis. Sie haben sich auffallend rasch entwickelt, besitzen einen Durchmesser zwischen einem halben und einem ganzen Zentimeter, während sie etwa einen Millimeter die Haut überragen. Die Oberfläche der Papeln zunächst glatt, zeigt später ein zentrales Einsinken und Abschuppen. Die Papeln haben eine gewisse Gruppierung, aber keine Konfluenz, sie bleiben vielmehr auch in ganz geringen Abständen getrennt. 2 Wochen später erscheint am Stamme die Roseola in Begleitung einer Angina specifica und verschiedentlicher Lymphdrüsenschwellungen. Die Symptome verschwinden unter der Einwirkung einer eingeleiteten antiluetischen Behandlung. Der Sitz der Papeln, deren spezifische Natur durch eine Excision und anschließende histologische Untersuchung mit Sicherheit festgestellt werden konnte, entsprach dem 12. Dorsalsegmente, in welches der Patient auch seine Beschwerden lokalisierte.

Der Fall ist dadurch bemerkenswert, daß sich der Kranke in einem Primärstadium der Syphilis befand. Die bisherigen Beobachtungen von zoniformen Syphiliden sind durchgängig solche mit älterer Infektion und bieten infolgedessen nicht die gleichen Besonderheiten wie der vorliegende. Denn entsprechend dem Zeitpunkte der Krankheit hätte man bei dem Kranken eine Eruption weniger von papulösem als von makulösem Charakter erwarten sollen. Da man mit **Fournier**



annimmt, daß die Roseola die schwächere und die Papel die schwerere Form der Hautsyphilis darstellt, so ist für den vorliegenden Fall der Schluß berechtigt, daß ein vom gleichzeitig affizierten zwölften Intervertebralganglion ausgehender Impuls die Ansiedlung und Entwicklung der Spirochäten im abhängigen Hautsegmente derartig begünstigte, daß dieselben schon in der Primärperiode der Lues die Bildung der höheren Exanthemform veranlassen konnten.

Auf Grund dieser Beobachtung, die derjenigen des früher mitgeteilten Tierexperimentes, S. 437, durchaus entspricht, ist man berechtigt anzunehmen, daß die Reaktionsfähigkeit des Segmentes durch den Reiz der erkrankten Nervenstelle, wenn man von den Abortivformen absieht, nicht eine graduelle, sondern regelmäßig eine maximale Erhöhung erfährt. Dieses Moment ist in der Lage, die Schwäche der akuten Entzündungsursachen, welche beim Zoster in Betracht kommen, mehr als auszugleichen. Infolgedessen erscheint die Bevorzugung der Bläschenbildung bei den Zosterausbrüchen nur natürlich.

Siebentens ist es die Natur der nervösen Erregung, welche an der Entwicklung des Zosters beteiligt ist. Da sie von einer kranken Stelle ausgeht und die Änderung eines normalen Zustandes erzeugt, ist sie als eine krankhafte Innervation, gleichwie die Störung der Sensibilität, Motilität und Vasomotilität mit Recht zu betrachten. Wie diese, so müßte auch sie einer normalen Innervation entsprechen, deren Leistung man sich als tonisierenden Einfluß, welcher die Haut zum Widerstande gegen entzündliche und trophische Reaktionen anregt, vorstellen muß. Die Steigerung der Reaktionsfähigkeit kann man als Reizsymptom betrachten in der Voraussetzung, daß es auch eine Herabsetzung derselben als Ausfallserscheinung gibt.

Kreibich berichtet von einer dicht über den ganzen Körper verbreiteten Psoriasis, bei welcher nach einer Schußverletzung der Schulter die Efflorescenzen halbseitig am Ober- und Unterschenkel, sowie an der Ohrmuschel verschwanden.

Hiernach besteht also auch diese Beziehung zu den schon früher bekannten nervösen Symptomen: dieselbe Ursache einer Nervenläsion kann zur Erhöhung oder Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit führen. Über die Bahn, welche die krankhafte Nervenerregung benutzt, läßt sich zur Zeit nichts Sicheres sagen. Die Erregung läuft zentrifugal wie die motorische und vasomotorische, aus diesem Grunde käme die Bahn der letzteren vielleicht eher in Betracht als die sensible.

Wichtig ist, daß sicher diese Innervationsstörung nicht bloß speziell für den Zoster in Betracht kommt. Das Ablehnen jeder Beziehung zwischen Zoster und unilateralen, zoniformen, wo möglich mit den gleichen Nervenläsionen und Störungen einhergehenden Affektionen ist nicht begründet. Der Zoster ist selbst eine einseitige Hautaffektion und steht deshalb solchen anderer Herkunft wegen der gleichen



Lokalisation nahe. Gewiß bestehen Unterschiede. Denn der Zoster ist eine akute, tief reichende Entzündung, ein Typ, welchen die zur Bläschenbildung befähigten Toxine sämtlich bilden; die anderen Affektionen dagegen sind chronischer oder oberflächlicher Natur. Der Zoster ist fast regelmäßig streng lokalisiert, nicht so die anderen. Die Generalisation am Körper ist bei ihm etwas Seltenes, das Auftreten der anderen am Körper das Gewöhnliche. Der Zoster ist kurzdauernd, die anderen bleiben lange bestehen. Diese Unterschiede liegen in ihrer Natur und haben nichts mit der zoniformen Lokalisation zu tun.

Bei den zoniformen trophischen Affektionen beobachtet man, wie beim Zoster, sobald keine oder nur nervöse Ursachen bekannt sind, ein Festhalten an der direkten neurotischen Ursache. Wird aber in einem solchen Falle eine zweite Ursache, die man nicht ohne weiteres beiseiteschieben kann, gefunden, so geht man notgedrungen zur Erklärung durch indirekten Nerveneinfluß über. Als Beispiel sei u. a. der folgende Fall erwähnt.

Im Jahre 1919 berichtet Bettmann von einem Pat., der nach einer Kieferverletzung mit Röntgenstrahlen durchleuchtet wurde. Die Bestrahlung erfolgte zunächst an der rechten Wange, dann eine Woche später auch am rechten Hinterkopfe. Nach 3 Wochen waren rechte Wange und Kinn bis zur Mittellinie glatt und haarlos und nach einer weiteren Woche trat der Haarausfall auch auf der bestrahlten Seite des Hinterkopfes ein. Bettmann nimmt an, daß eine Röntgenempfindlichkeit existiert, die auf lokalen nervösen Voraussetzungen beruht.

Nach den Erfahrungen, wie sie im Vorhergehenden beim Zoster erbracht wurden, hat man vielmehr anzunehmen, daß die Röntgenbestrahlung in diesem Falle zu schwach war, um auf normaler Kopfhaut einen Haarausfall zu erzeugen. Sie vermochte dies aber im Gebiete der verletzten Nerven, in dem ausschließlich die Reaktionsfähigkeit erhöht wurde. Die Nervenschädigung in diesem Falle war ein Trauma, der von ihr ausgehende krankhafte Impuls erzeugte keine spezifische, sondern eine unspezifische Empfindlichkeit. Als toxische Ursache ist die Wirkung der Röntgenbestrahlung zu betrachten, deren Bedeutung mit der eines Haargiftes zu vergleichen ist. Wäre ein solches anderer Art in Tätigkeit getreten, so wäre das Resultat des Haarausfalles das gleiche geblieben.

Eigener Versuch. Bei einem schwarzen Pintscher wurde der Nervus ischiadicus sinister nahe den Wurzeln durchtrennt. Gleichzeitig war das verabreichte Trinkwasser mit Thallium aceticum (1 : 25 000) versetzt. Ende der 2. Woche gehen am linken Beine die Haare aus, teils von selbst, teils lassen sie sich mit Leichtigkeit ausziehen, während am übrigen Körper das Haarkleid noch vollkommen fest ist.

Da es nachweislich wachstumhemmende und -fördernde Toxine verschiedenster Herkunft gibt, so ist die Möglichkeit gegeben, daß dieselben in allen Fällen die gleiche Rolle spielen wie diejenigen des Zoster.



Bei den zoniformen Hautkrankheiten ist Brocqs Erklärung nicht ausreichend, weil man sich über die Natur der von ihm angenommenen Disposition keine bestimmte Vorstellung machen kann. Dasselbe gilt von Blaschkos Prädisposition durch vorausgehende Zosteren.

Bezüglich des früher erwähnten Beispieles von Brocq möchte ich noch folgendes hinzufügen. Das von ihm im Gesicht und an den Händen beobachtete Exanthem entstand nach einer Entbindung; hatte also voraussichtlich eine autotoxische Ursache. Auf Grund der Abheilung mit Ausnahme der Gebiete des Nervus medianus und radialis hat man zu schließen, daß trotz der Rückkehr der übrigen Haut in den gewöhnlichen Zustand noch gewisse Mengen des ekzembildenden Körpers latent vorhanden waren, die den Prozeß in den Segmenten der verletzten Nerven fortsetzen konnten.

Kreibich beschreibt einen Pat., der an einer erythematösen Hyperidrose beider Hände litt. Nach einer Medianusverletzung trat eine Lähmung der Finger ein und dort sowie in dem zum Nervengebiet gehörenden Teilen der Hohlhand zeigten sich Bläschen. Sie kamen nicht sofort nach der Verletzung zum Vorschein, sondern erst nach einer gewissen Zeit, nachdem bereits ein Schluß der Wunde eingetreten war und am Nerven schon Heilungsvorgänge vorauszusetzen waren, die mit subjektiven Empfindungen einhergingen. Die beobachteten Bläschen saßen an den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen, besaßen aber keine rein anatomische Beziehung zu ihnen, sondern waren entzündlicher Natur (Miliaria rubra).

Wie Kreibich hervorhebt, hängt in diesem Falle die Bläschenbildung mit den Heilungsvorgängen am Nerven zusammen; diese sollen seiner Meinung nach einen Reiz hervorbringen, der direkt die vasomotorische Entzündung der Haut bewirkt.

Im Sinne der von mir erörterten Zostergenese bedarf es nicht erst der Annahme der problematischen, vasomotorischen Entzündung. Vielmehr ist der Fall so aufzufassen, daß der vom kranken Nerven ausgehende Reiz die schon bestehende einfache Hyperidrose durch die Steigerung der Reaktionsfähigkeit veranlaßte, in die höhergradige, bläschenbildende Form überzugehen.

Eigene Beobachtungen. Im Jahre 1910 bekommt ein Pat. eine Contractur des rechten Beines. Die Ursache der Erkrankung war nicht mit Sicherheit festzustellen, ihr Sitz offenbar spinal. Im Anschluß daran hatte sich am gleichseitigen Unterschenkel im Ausbreitungsgebiete des Nervus auralis ein typischer Lupus erythematodes entwickelt. Ein halbes Jahr später besserte sich das Leiden, die Contractur löste sich und bald danach bildete sich auch die Hautaffektion zurück.

Die Beziehungen zwischen dem Zoster als unspezifische Dermatitis und den spezifischen zoniformen Hautveränderungen sind hiermit in Kürze gekennzeichnet. Nicht die verschiedene Qualität nervöser Erregung, wie man irrtümlicherweise annahm, sondern gerade die Einheitlichkeit derselben gestattet, daß sich bei gegebener Gelegenheit jede latente Affektion im Segmente manifestieren kann.



Die Ausführungen über die Genese des Zoster haben damit ihren vorläufigen Abschluß gefunden. Manche Eigentümlichkeit könnte noch Erwähnung finden, was aber nicht notwendig ist, da sich ihre Übereinstimmung mit der vertretenen Ansicht von selbst ergibt.

Bei dem großen Anteil, welchen der nervöse Einfluß an der Entstehung des Zoster hat, fragt es sich, ob man berechtigt ist, ihn auch weiterhin eine neurotische Entzündung zu nennen. Dazu aber bedarf es noch der Anerkennung, daß, bei Ausschluß der direkten, es nur eine indirekte neurotische Entzündung gibt. Und weiterhin, solange es nicht angeht, zoniforme Syphilide und Tuberkulide usw. in gleicher Weise als neurotisch zu bezeichnen, verbietet sich dies auch für den Zoster.

Literatur.

Snellen, Senftleben, Samuel, Traube, s. Lehrbücher. — v. Bärensprung, Die Gürtelkrankheit. Charité-Annalen. 1861—63. — Friedreich, Dubler, Über Neuritis bei Herpes zoster. Virchows Archiv. **96**, 1884. — Hoffmann und Friboes, Beiträge zur Histopathologie des Herpes zoster. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **113**, 1912. — Eulenburg, Zur Pathogenese des Herpes zoster. Berl. klin. Wochenschr. 1867. — Pfeiffer, Über Parasiten im Bläscheninhalt von Varicellen und von Herpes zoster. Monatsschr. f. Dermatol. 1887, H. 6. — Unna, Aus Jarischs Lehrbuch der Hautkrankheiten. — Hering, Zur Theorie der Nerventätigkeit. Leipzig. 1899. — Tschermak, Über Herpes zoster nach Schußverletzung eines Nerven. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **122**, 1914, S. 337. — Adrian, Hyperalgetische Zonen und Herpes zoster bei Nierenerkrankungen. Zeitschr. f. urol. Chir. **14**, S. 477. 1914. — Kreibich, Herpes zoster. Eulenburgs Realenc. 1908. — Polland, Herpes neuroticus. Eine kleine Studie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **123**, H. 4. 1914. — Head u. Campbell, The pathology of Herpes zoster. Brain. 1900. — Joseph, Zur Physiologie der Spinalganglien. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1887, S. 296. — Ders., Beiträge zur Lehre der trophischen Nerven. Virchows Archiv. **107**, S. 119. 1887. — Köster, Zur Physiologie der Spinalganglien usw. Leipzig. 1904. — Rosenow u. Sverre Ofdedal, The Etiology and experimental production of Herpes zoster. Journ. of the Amer. men. assoc. 1915, **64**, H. 24. 1908. — Sunde, Bakterienbefund im Ganglion Gasseri. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 339. — Kreibich, Herpes zoster, Eulenburgs Realenc. **6**, S. 425. 1908. — Scherber, Hauterscheinungen bei Meningitis cerebrospinalis mit besonderer Berücksichtigung des Herpes. Dermatol. Zeitschr. **12**, S. 517. 1915. — Einhorn, Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 700. — Kohnstamm u. Pinner, Blasenbildung durch hypnotische Suggestion und Gesichtspunkte zu ihrer Erklärung (Zentrifugale Leitung im sensiblen Entneurom). 10. dermatol. Kongreß zu Frankfurt. 1908, S. 342. — Nobl, Riehl, Weidenfeld, Wien. dermatol. Ges. 1913. — Polland, Herpes neuroticus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **123**, H. 4. — Sicard, Soc. med. des Hôpit. 1903, S. 1067. — Widal, Journ. de méd. et de chirurg. **78**, S. 12. 1907. — Zolotoreff, Thèse de Paris. 1911. — Galisot, Die atypischen Zosterformen. Thèse de Lille. 1913. — Lesser, Lehrbuch der Hautkrankheiten. — v. Zumbusch, Über Zoster generalisatus mit Rückenmarksveränderungen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **118**. 1914. — Unna, Histopathologie. — Schlesinger, Vasomotorisch-trophische Neurosen. Wien. med. Wochenschr. 1919,



Nr. 24. — **Blaschko**, Die Nervenverteilung in der Haut usw. 1901. — **Touton**, Zoster femoralis im Anschluß an eine intramuskuläre Salicylquecksilberinjektion. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1889, S. 775. — **Selenew**, Herpes zoster infolge Quecksilberkur. Russ. Journ. f. Hautkr. 1906. — **Bécus**, Zoster reflektorischen Ursprungs. Journ. méd. de Bruxelles. 1913, H. 7. — **Adrian**, Zeitschr. f. urol. Chir. 1913. — **Bittorf**, Dtsch. med. Wochenschr. 1906. — **Kanowa**, Dtsch. med. Wochensch. 1911. — **Hedinger**, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1903. — **Rosenbaum**, Dtsch. med. Wochenschr. 1911. — **Rosenberg**, Dtsch. med. Wochenschr. 1911. — **Westberg**, Kasuistischer Beitrag zum Herpes recidivans chronicus in loco. Dieses Archiv. 1901, H. 1. — **Mörbitz**, Über die Formen der Arzneiexantheme usw. Leipzig. 1909. — **Epstein**, Über Zoster und Herpes facialis usw. Virchows Archiv. **18**. 1886. — **Kreibich**, Zur Pathogenese der Psoriasis. Dieses Archiv. **124**, H. 4, S. 665. — **Bettmann**, Über Alopecie nach Kieferverletzung. Dermatol. Wochenschr. S. 33. 1919. — **Kreibich**, Zur Pathogenese der Dyshydrosis. Dieses Archiv. **122**, H. 10, S. 785.

Über Livedo racemosa bei Tuberkulose.

Von
Ludwig Waelsch (Prag).

Mit dem Namen Livedo racemosa bezeichnet Ehrmann[1]) eigenartige Gefäßzeichnungen an der Haut Syphilitischer in Form baumartig verzweigter, livider, an ihren Enden sowie auch sonst in die Umgebung ohne scharfe Begrenzung übergehender Figuren, die in der Regel einen stärker elevierten blauroten Hauptast und ebensolche, aber weniger intensiv gefärbte und nach der Peripherie immer blasser werdende und weniger elevierte Nebenzweige 1., 2. und auch 3. Ordnung aussenden.

Ehrmann hat im ganzen 16 derartige Fälle beobachtet. In sämtlichen, bis auf einen, war Lues vor kürzerer oder längerer Zeit vorausgegangen (2—25 Jahre) oder es bestanden noch deutliche sekundäre oder tertiäre luetische Erscheinungen, besonders großmaculöse Exantheme. In dem einen Fall von Nicht-Lues handelte es sich um einen Potator.

Ein weiterer Fall dieser Erkrankung wurde von Reiner (1915) in der Gesellschaft der Ärzte in Wien demonstriert.

Später veröffentlichte Alexander[2]) (1918) 2 Fälle von Livedo racemosa ohne nachweisbare Lues. In dem einen Falle war die Hautveränderung ein Nebenbefund (Patient litt an Gonorrhöe und hatte 1914 Ruhr durchgemacht, bei der er erst auf die Hautveränderung aufmerksam gemacht wurde), in dem anderen, der an epileptiformen Anfällen litt, war die bestehende Livedo racemosa mit ein Grund zu erfolgloser antiluetischer Behandlung.

Beide Fälle zeigten das Bild der Ehrmannschen Erkrankung, die auch Ehrmann[3]) selbst als solche anerkennt, wenn er auch den Einwand erhebt, daß die Zeichnung der Äste schmäler ist als in den von ihm beschriebenen Fällen.

Alexander kommt auf Grund seiner Beobachtungen zu dem Schluß, daß außer Lues auch noch andere uns unbekannte Noxen dieses

[1]) Dieses Archiv **113**.
[2]) Dermatol. Wochenschr. **67**, Nr. 28.
[3]) Dermatol. Wochenschr. **69**, Nr. 35.



Krankheitsbild hervorrufen können, eine Anschauung, der auch Ehrmann beipflichtet, indem er sagt, es sei ganz gut denkbar, daß auch etwa irgendwelche durch toxische oder infektiöse Einflüsse erzeugte Spasmen des Arteriennetzes hydrodynamisch ganz ebenso wirken wie eine anatomische Veränderung der Arterien, die in den Fällen Alexanders fehlte.

Alexander fand nämlich histologisch keine Endarteritis in den Arterien des tiefen Gefäßnetzes, in der Ehrmann die Ursache der Livedo racemosa sieht, sondern nur mehr weniger zahlreiche perivasculäre Infiltrate um die strotzend mit Blut gefüllten erweiterten Gefäße der Cutis.

Ich möchte nun über zwei Fälle von Livedo racemosa berichten, bei welchen sich durchaus keine Zeichen einer bestehenden oder vorausgegangenen Lues fanden, dagegen fortschreitende Lungentuberkulose und neben der Livedo racemosa ausgebreitete Hauttuberkulide bestanden.

Den ersten Fall beobachte ich nun 12 Jahre und konnte dabei die Weiterentwicklung der Livedo racemosa verfolgen.

25jähriges Mädchen, das mich 1908 wegen einer Hautaffektion des Gesichtes, die seit einigen Monaten bestand, konsultierte. Seit derselben Zeit hustet sie stark, leidet an Nachtschweißen, Brust- und Rückenschmerzen. Gewichtsabnahme 12 kg. Von dem Bestehen der eigenartigen Gefäßzeichnungen an der Haut ihrer Extremitäten, die ich bei ihrer Untersuchung fand, wußte sie gar nichts. Im Alter von $^1/_2$ Jahr hatte sie Blattern durchgemacht. Ihre Eltern sind gesund. Ein Bruder starb 30 Jahre alt an Diabetes, die übrigen Geschwister sind gesund.

Status praesens (1908): Sehr anämisches Mädchen, stark abgemagert. Im Gesicht zahlreiche Blatternarben. Die Haut der Nasenspitze stark livid gerötet, glatt, glänzend. Innerhalb der gleichmäßigen Rötung erweiterte Gefäße sichtbar. In derselben Weise, wenn auch in geringerem Grade die Haut über beiden Tubera zygomatica verändert. Sonst finden sich im Gesicht, beonders an den Wangen zwischen Tubera zygomatica und Nase zarte schmale auf kurze Strecken sich verästelnde livide Gefäßstreifen, die auf Fingerdruck vollkommen verschwinden, um nach Aufhören desselben sich sofort wieder zu füllen. Dadurch erhält das Gesicht, zusammengehalten mit den weißen Blatternarben ein stellenweise geschecktes Aussehen. Die Nasenschleimhaut leicht gerötet, sonst normal. Keine Schwellung der Lymphdrüsen am Halse.

An den Vorderarmen und Oberschenkeln, besonders über deren Streckseiten finden sich breitere, livide, unscharf begrenzte, baumförmig sich verästelnde Streifen in ganz unregelmäßiger Anordnung, die an ihren Enden allmählich ohne scharfe Begrenzung in die Umgebung übergehen. Von einem starken, $^1/_3$—$^1/_2$ cm breiten, stärker gefärbten Hauptast gehen seitliche Äste ab, die allmählich verschwimmend, weitere Äste abgeben. Daneben besteht, besonders über den Beugern der Vorderarme starke Cutis marmorata, von der sich aber die vorbeschriebenen Gefäßzeichnungen stärker abheben. Über beiden Ellbogenstreckseiten finden sich mehrere bis linsengroße, aneinanderstoßende livide oberflächlich feinst schuppende Infiltrate, mit deutlich atrophischem Zentrum. In deren Nachbarschaft ist die Haut in geringem Umkreis diffus livid verfärbt, glatt. Wa.R. —.

Lungenbefund (Dr. Gustav Weiss): Über der r. Spitze deutlich abgeschwächtes Atmen, Percussion normale Verhältnisse.



In den Jahren 1908—1918 sah ich Pat. öfters. Sie wurde 1911 vom Koll. Weiss mit albumosefreiem Tuberkulin bis 0,01 behandelt; danach und nach Aufenthalt in einer Lungenheilstätte Gewichtszunahme und Besserung der Hautveränderungen. 1912 Behandlung mit Tuberculomucin, 1913 mit Alttuberculin bis 0,05.

Von 1913—1918 keine andauernde Behandlung; Verschlechterung des Zustandes.

Im Herbst 1918 bot sie folgendes Bild: Nase unverändert, die Rötung hat vielleicht etwas zugenommen. Besonders über dem l. Tuber zygomaticum hat sich der runde blaurote Herd deutlich vergrößert und ist nun umgeben von einem stärker ausgesprochenen lividen Gefäßnetz, das undeutlich begrenzte, allmählich verschwindende Fortsätze auf kurze Strecken in die Umgebung entsendet. Besonders gegen das Ohr zieht ein derartiger, ca. 2 cm langer, $^1/_2$ cm breiter Fortsatz, der dann nach kurzem Verlauf rechtwinklig nach oben abbiegt. Auch gegen die Nase und gegen das untere Augenlid setzen sich derartige Ausläufer fort. An der l. Wange finden sich außerdem mehrere bis kleinfingernagelgroße livide, unscharf begrenzte Flecke, die zu einem guirlandenförmigen Herd zusammenfließen. An der r. Wange ein kleinerer ebensolcher Fleck.

Über den Schulterblättern, über der Schulterhöhe, an der seitlichen Brustwand stark ausgesprochener Livedo racemosa (1908 noch nicht vorhanden). Besonders über dem r. Schulterblatt strahlen seitliche Äste 1., 2., und 3. Ordnung aus, ebenso auch über dem Dornfortsatz des 7. Halswirbels.

Sehr ausgesprochen ist die Affektion an der Haut des Gesäßes, wo durch die ungemein reichlichen, sich vielfach verästelnden Streifen geradezu das Bild einer hydrographischen Landkarte entsteht. Hier sind die Hauptstreifen $^1/_2$—$^3/_4$ cm breit, vielfach geschlängelt. An den Seitenflächen der Oberschenkel und an ihren Streckseiten dasselbe Bild. Die Unterschenkel, an denen Varicositäten bestehen, frei von der Affektion.

Der Lungenbefund hatte sich bedeutend verschlechtert. Über der r. Spitze und r. h. u. deutliche Schallverkürzung, r. h. abgeschwächtes Atmen, ad basim etwas Reiben. Auch l. h. u. leicht abgeschwächtes Atmen.

Röntgenbefund: Beide Spitzen leicht verschleiert. Hilusstränge beiderseits.

Die histologische Untersuchung eines Hautstückes von der Streckseite eines Vorderarmes (1908) ergab außer Gefäßerweiterung im Stratum subpapilare mit mäßiger perivasculärer Infiltration nichts Pathologisches.

Es handelte sich also hier um ein Mädchen mit langsam fortschreitender Lungentuberkulose, bei der neben einer in den letzten Jahren zunehmenden Livedo racemosa auch eine Hautaffektion bestand, die wir zu dem Lungenprozeß in Beziehung bringen, indem wir sie als jene oberflächliche Form des chronischen Lupus erythematodes ansprechen, die Crocker als die „teleangiektatische" bezeichnet hat. Es handelte sich hier um einen jener Fälle, von denen Brocq sagt, daß man nicht wisse, wo die „Couperose" aufhört und das „Erythema centrifugum" anfängt[1]). Auch die im Zentrum deutlich atrophischen kleinen Herde über den Streckseiten der Ellbogengelenke fügen sich

[1]) Zit. nach Jadassohn, Lupus erythomatodes. Handbuch der Hautkrankheiten 3, 308.

in den Rahmen des Krankheitsbildes des chronischen Lupus erythematodes ein.

Von besonderem Interesse ist die Besserung der Livedo racemosa in der Zeit der Tuberkulinbehandlung und des Aufenthaltes in der Heilstätte, die, ohne den Lungenprozeß wesentlich günstig zu beeinflussen, doch zu starker Gewichtszunahme und Erholung der Patientin führten.

Der 2. Fall betraf eine 37jährige Frau.

Anamnese: Die Affektion an den Händen besteht seit 10 Jahren, und zwar anfänglich im Winter stärker als im Sommer, an den unteren Extremitäten seit 5 Jahren. Geschwollene Achseldrüsen seit dem 18. Lebensjahre; r. am Halse seit derselben Zeit; 1914 abscedierten diese. Seit vielen Jahren Husten. Eine Schwester hat eine Drüsenschwellung am Halse. Sonst in der Familie keine tuberkulöse Erkrankung zu erheben. Pat. hat im Sommer 6 kg abgenommen.

Status praesens vom 24. X. 1919. Blaß, in mäßigem Ernährungszustand. An beiden Handrücken, besonders an den Streckseiten der Grundphalangen, kleine, bis erbsengroße, flache, unscharf begrenzte Knötchen, im Zentrum gedellt und daselbst von einer kleinen festhaftenden Kruste bedeckt. An den Mittel- und Endphalangen größere, noch weniger scharf begrenzte, flache, an Perniones erinnernde livide Knötchen. Dazwischen allenthalben kleine, blasse, etwas eingesunkene atrophische Narben. An den oberen Extremitäten, besonders über deren Streckseiten dieselben Hautveränderungen in geringerer Zahl vorhanden. Über dem Olecranon beiderseits ist die Haut blaurot verfärbt, atrophisch, wie zerknittert. An den unteren Extremitäten, besonders über den Waden, finden sich dieselben Efflorescenzen. Die axillaren Drüsen besonders rechts stark geschwollen, derb, ebenso die inguinalen beiderseits. Rechts am Hals Narbe nach Scrophuloderma.

An den oberen Extremitäten, besonders über deren Streckseiten allenthalben livide Gefäßstreifen, die seitlich schmälere Äste entsenden, welche, undeutlich begrenzt, allmählich verschwinden. Ihre Farbe schwindet auf Fingerdruck, um nach Aufhören desselben langsam wiederzukehren. Die Breite des Hauptstammes beträgt $^1/_3$—$^1/_2$ cm. An den Unterextremitäten und über dem Gesäß die gleiche Veränderung.

Lungenbefund (Dr. G. Weiss): Infiltration des r. Oberlappens und der l. Spitze.

Ich habe Pat. nur einmal gesehen, konnte also Blut- und histologische Untersuchung nicht vornehmen.

In diesem Fall lag neben Lungen- und Drüsentuberkulose ein typisches papulo-nekrotisches Tuberkulid vor. Daneben bestand Livedo racemosa. Bei den geschilderten Fällen sind demnach folgende Symptome gemeinsam: Lungentuberkulose, Tuberkulide, Livedo racemosa.

Lues ist in dem ersten meiner Fälle mit Sicherheit auszuschließen, in dem 2., den ich in dieser Richtung klinisch genau untersuchte, mit größter Wahrscheinlichkeit zu verneinen. Der Erklärungsversuch Ehrmanns, der in Endarteritis einzelner kleiner Arterien des tiefen Gefäßnetzes die Ursache der Livedo racemosa sieht, kann demnach bei meinen Fällen nicht herangezogen werden, da den Erscheinungen



weder Endarteritis, noch überhaupt Lues zugrunde gelegen haben kann. Auch Alexander hat in seinen sicher luesfreien Fällen nichts im Sinne der Anschauungen Ehrmanns Verwertbares gefunden.

Vielleicht ist der Gedanke der Erwägung wert, daß es sich bei der Entstehung der Livedo racemosa um eine Beeinflussung der Venenwände selbst handelt, zumal die anatomischen Befunde Ehrmanns meines Erachtens nicht mit Notwendigkeit diejenigen physikalischen Verhältnisse zur Folge haben müssen, die nach seiner Meinung die Blutüberfüllung oberflächlicher Venen in umschriebenem Umkreis zuwege bringen.

Ob diese Beeinflussung der Venenweite rein funktioneller Art ist oder ob es sich um direkte Schädigungen der Venenwände handelt, die sich der Aufdeckung durch die mikroskopische Untersuchung vorläufig noch entziehen und die mit der bestehenden Tuberkulose in meinen Fällen zusammenhängen können (wie dies die teleangiektatische Form des chronischen Lupus erythematodes wahrscheinlich macht), müßten erst weitere Beobachtungen erweisen. Die Fälle Alexanders, der sich, wie schon erwähnt, dahin äußert, daß außer Lues noch andere uns unbekannte Noxen das Krankheitsbild der Livedo racemosa hervorrufen könnten, sprechen sicherlich auch nicht dafür, daß die Grundlage des geschilderten Krankheitsbildes immer in Veränderung der Arterien, seien sie anatomischer oder funktioneller Art (Spasmus, wie dies Ehrmann annimmt) zu suchen sei.

Während der Drucklegung dieser Mitteilung habe ich noch einen dritten Fall von Livedo racemosa bei Tuberkulose beobachtet, den mir Herr Dr. Gustav Weiss in Prag überwies.

40jährige Ingenieursfrau. Patientin hustet seit 20 Jahren. Sie bekam damals im Anschluß an eine Influenza eine Lungenentzündung, nach der der heute noch bestehende Lungenkatarrh zurückblieb. Seit 7—8 Jahren bemerkt sie die jetzt bestehende Hautaffektion, die während des Winters, wo sie sich auch sonst immer schlechter fühlt, deutlicher wird. Sie trat zuerst an den Handrücken, dann an Armen und Beinen auf, im Gesicht entwickelte sie sich vor ungefähr 4 Jahren. In den letzten Monaten ist sie an den Handrücken wieder schwächer geworden.

Befund vom 19. V. 1920: Patientin in gutem Ernährungszustand, blaß. An der rechten Wange ein annähernd kreisförmiger Herd durch einen 5 mm breiten, lividroten undeutlich begrenzten Streifen gegeben, der normale Haut umschließt und auch von normaler Haut umgeben ist. Er begrenzt sich nach außen durch das Tuber zygmaticum und reicht nach innen bis unter die Mitte des unteren Augenlides; hier läuft er in eine stumpfe Spitze aus. An der linken Wange zwischen Nase und Tuber zygomaticum zwei kaum fingernagelgroße im Zentrum etwas blässere, lividrote Flecke. Über den Streckseiten der oberen Extremitäten, besonders an den Oberarmen, deutliche Cutis marmorata. Dazwischen finden sich besonders über den Streckseiten der Vorderarme lividrote, unscharf begrenzte Gefäßstreifen von $^1/_2$—$^3/_4$ cm Breite, die im Zickzack verlaufend entweder nur kurze ausspringende Zacken oder längere, an ihren Enden allmählich verschwimmende Ausläufer entsenden. Andere Gefäßstreifen bilden girlanden-

oder annähernd kreisförmige Figuren, die normale Haut einschließen. Über dem l. Ellbogen und über der Streckseite des l. Oberarmes ist die Affektion insofern in geringerem Grade ausgesprochen, als die Streifen schmäler, nicht so stark livid verfärbt sind und stellenweise geradezu Übergänge zur Cutis marmorata darstellen. In stärkstem Grade besteht die Livedo racemosa über beiden Schulterblättern besonders links; auch über dem Kreuzbein, an den Gesäßbacken, den Beugen der Oberschenkel ist sie stark ausgesprochen. Über den Knien und an den Unterschenkeln ist die Haut normal.

Lungenbefund (Dr. G. Weiss): Über der r. Spitze leichte Schallverkürzung. Über beiden Lungen etwas abgeschwächtes Atmen von hauchendem Typus. Insbesonders rechts bis zur Mitte des Schulterblattes gemischtblasiges Rasseln; sonst über beiden Lungen verstreute Rasselgeräusche. Röntgenbefund: Marmorierung des r. Oberlappens, Hilusstränge beiderseits, verkalkte Drüsen, besonders links.



Lichen annularis mit eigenartiger Entartung des Bindegewebes und Ausgang in schlaffe Atrophie.

Von

Prof. Dr. **Wilhelm Wechselmann** und Dr. **Karl Unna.**

(Mit 2 Textabbildungen.)

Der 40jährige, etwas blasse, aber kräftige Pat. gibt an, daß er von Jugend an etwas nervös gewesen sei; seit $^1/_2$ Jahr ist er wegen eines Magenleidens in Krankenhausbehandlung, sonst war er stets gesund.



Abb. 1.

Seit 6 bis 7 Jahren litt er an anfallsweisem Hautjucken, welches gewöhnlich beim Schlafengehen auftrat, so daß er sich stark kratzen mußte; das Jucken war im Sommer heftiger als im Winter. Im Jahre 1915/16 war das Jucken besonders heftig am Kreuzbein, wo sich eine trockene Flechte bildete. Seit 2 Jahren trat auch besonders heftiger Juckreiz in der Schultergegend auf. Pat. neigt leicht zum Schwitzen.



Jetzt finden sich in der Kreuz-Steißbeingegend in der Mittellinie und etwas nach links 5 ringförmig angeordnete fünf- bis zehnpfennigstückgroße Hautefflorescenzen; diese sind aus Knötchen zusammengesetzt; in der Umgebung finden sich noch 10 einzelne Knötchen derselben Art. Vom Ende des Steißbeins zieht gegen die rechte Glutäalgegend ein 4 cm langer, $^1/_2$ cm breiter Streifen schräg nach oben. Die Knötchen sind rot, polygonal von wachsähnlichem Glanz, schuppen beim Kratzen nur wenig und zeigen in der Mitte eine deutliche eckige Delle von normaler Hautfarbe. Nur wenige Knötchen fühlen sich noch derb an, während die meisten, eingesunkenen, ein sehr weiches Gefühl darbieten.

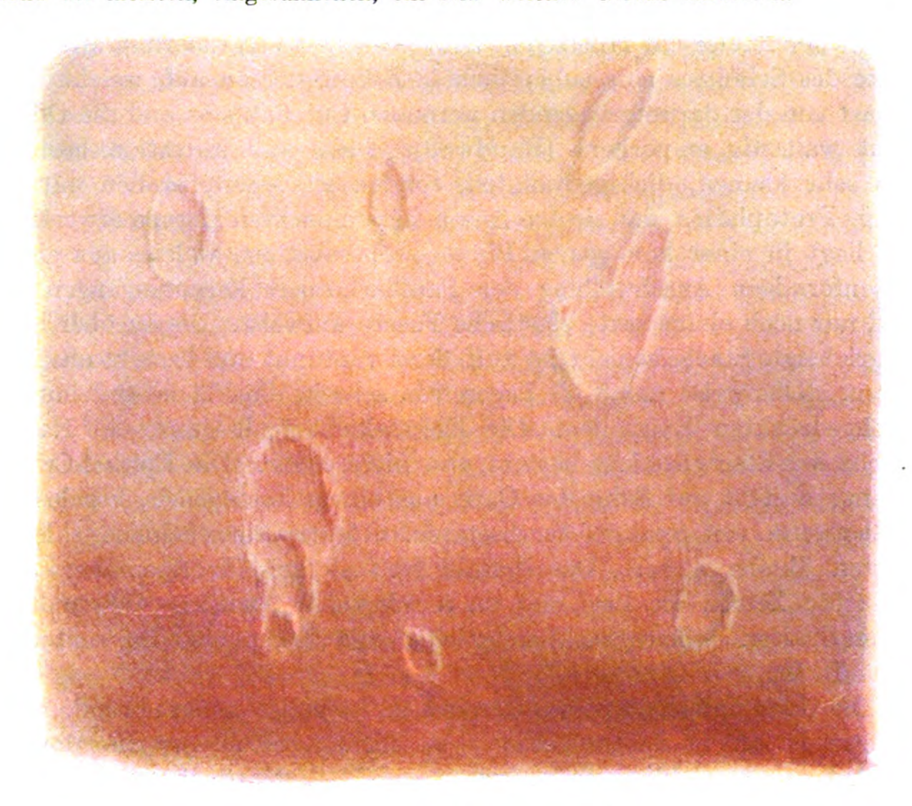


Abb. 2.

Auf der übrigen Haut des Rückens bis in Schulterhöhe, aber auch am Bauch, finden sich zahlreiche zehnpfennig- bis markstückgroße ringförmige, hautfarbene Flecke; diese bestehen aus einem die Hautoberfläche um ein Geringes überragenden Wall und einem tiefer liegenden mittleren Teil, welcher leichte Fältelung der Haut aufweist. Die Flecke fühlen sich sehr weich und leer an. Bei Reiben mit dem Fingernagel tritt lebhafte Rötung und leichte Anschwellung dieser Flecke auf, welche sehr lange anhält; länger als an der auch sonst dermographisch leicht erregbaren Haut. Das gleiche Verhalten zeigen auch Teile der ringförmigen Knötchenefflorescenzen. Die mehrfach auch mit 0,4 Serum ausgeführte Wassermannsche Reaktion war negativ. An der r. Lunge war das Exspirium etwas rauh, doch waren sonst Zeichen von Tuberkulose nicht nachzuweisen; auch keine Drüsenschwellungen. Urin frei von Zucker und Eiweiß. Die Mundhöhle ist frei.

Auf Einspritzungen von Arsen hörte das quälende Jucken bald auf. Pat. kam nach 1 Monat nicht mehr zur Beobachtung.



Zum Zwecke der histologischen Untersuchung wurden excidiert a) Hautstückchen mit den lichenartigen, ringförmig angeordneten Knötchen, welche am Kreuzbein saßen, b) Hautstückchen, welche die oben beschriebenen hautfarbenen Figuren mit leicht erhabenem Wall zeigen. Die Stückchen wurden teils in Alkohol, teils in Formalin gehärtet und mit polychromem Methylenblau, saurem Orcein und wie sonst üblich gefärbt.

In den Schnitten der ringförmig angeordneten lichenartigen Knötchen vom Kreuzbein fällt schon bei schwacher Vergrößerung an einer Seite des Schnittes eine subepitheliale Zellinfiltration auf, welche sich scharf von der darunterliegenden normalen Cutis abhebt und die Oberhaut wallartig emporhebt (Randwall). Diese Zellinfiltration besteht aus sehr kleinen, dichtgedrängten, runden Bindegewebszellen mit so wenig Protoplasma, daß sie den Anschein von nackten Kernen erwecken. Sie liegt in einer homogenen Bindegewebssubstanz, welche aus einer linsenförmigen Anschwellung des Papillarkörpers hervorgegangen ist und nur noch einige zarte elastische Fasern aufweist. Die darüber hinwegziehende Stachelschicht ist auffallend verdünnt und besteht aus wenigen, stellenweise nur 3—5 Lagen von sehr in die Fläche gedehnten, flachgedrückten Epithelien. Die Keimschicht fehlt ganz, ein Nachwuchs der Stachelschicht besteht also nicht mehr. Die Epithel-Cutis-Grenze besteht auf Seite der Cutis aus einem homogenen, kernlosen, stellenweise von Spalten durchsetzten, defekten, anscheinend sklerosierten Bindegewebe. Das basale Epithel zeigt vollkommen abgeflachte Zellen, die hier und da auseinander gewichen sind und in deren Spalten stellenweise Wanderzellenkerne liegen oder Pigment angehäuft ist.

Die Cutis unterhalb dieses Randwalles ist vollkommen normal. Das Elastin hat nicht gelitten, Elacin ist nicht vorhanden. Die glatten Muskeln sind reichlich und stark ausgebildet. Mastzellen finden sich besonders an der unteren Grenze des Zellinfiltrates ziemlich reichlich. Von Leukocyten und Plasmazellen ist keine Spur vorhanden.

Wie die Klinik zeigt, ist dieses am Schnitt als Randwall auftretende Infiltrat in der Fläche ringförmig angeordnet. Der seitlich an den Infiltrationswall grenzende Teil der Schnitte, klinisch also der Mitte des Ringes entsprechend, zeigt verschiedene Grade der Epithelatrophie und eine allgemeine dünne Stachelschicht. Die Cutis selbst ist nicht mehr von Zellen infiltriert.

Es handelt sich also um ein typisches subepitheliales Licheninfiltrat, und zwar von derjenigen Form, wie wir sie im ringförmigen Walle des Lichen annularis regelmäßig beobachten.

Die Hautstückchen, welche die hautfarbenen Figuren mit leicht erhabenem Wall zeigen, haben folgenden histologischen Bau.

Die Mitte zwischen zwei Wällen zeigt sich schon bei makroskopischer Betrachtung des Präparates als eingesunken. Histologisch zeigt die Mitte deutlich Reste von Lichen ruber planus: Ein kleinzelliges Infiltrat, welches nicht mehr so dicht, aber ebenso gleichförmig und uniform ist wie das Licheninfiltrat der zuerst beschriebenen Hautstückchen von Lichen annularis. Elastin fehlt nie. Auch zeigt die Oberhaut noch deutlich Zeichen einer gleichmäßig von unten wirkenden Druckatrophie: Verminderung der Zellreihen, Verbreiterung der Zellen in der horizontalen, Verschmälerung in der vertikalen Richtung. Die Hornschicht ist atrophisch und sehr verdünnt. An einigen Stellen finden sich unter derselben dünnen Hornschicht dicke, kurze Leisten, in denen die Epithelkerne weit voneinander stehen. Diese können nach ihrer Form früheren Lichenleisten als Reste angehören. An anderen Stellen finden sich neben einer im allgemeinen atrophischen Oberhaut eine Menge kleiner, regelmäßiger junger Leisten und darunter in einer nicht mehr infiltrierten Cutis zwischendurch neugebildetes Elastin als Zeichen der Abheilung mit Regeneration. Der Wall, der die eben beschriebene eingesunkene Mitte begrenzt, stellt mikroskopisch eine flache, hügelartige Erhebung der Cutis dar. Die Hervorwölbung kommt zustande durch Verschmelzung und Aufquellung des Kollagens zu einer homogenen Masse. In dieser haben sich elastische Fasern in unregelmäßiger Weise neugebildet. Über dieses Kollagen zieht die Oberhaut hinweg, extrem verdünnt. Stachelschicht und Hornschicht sind hier maximal atrophisch, ohne Zeichen der Regeneration. Wir haben es offenbar mit einem sehr alten und sklerosierten Lichenwall zu tun, dessen eigenartiger histologischer Bau das bemerkenswerte, klinisch auffällige Bild unserer Affektion erklärt.

Der geschilderte Fall stellt sich so klar als ein Lichen annularis dar, daß eine differentialdiagnostische Abgrenzung sich erübrigt; der Form nach ist er denjenigen Fällen zuzuzählen, bei welchen der Ring zunächst durch Gruppenbildung von Lichenknötchen um gesunde Haut entsteht, nicht durch Aufsaugung eines Infiltrates aus der Mitte einer größeren Papel, welche stets durch starke bräunlichrote Verfärbung des Randes oder Walles gekennzeichnet ist. Die Neigung des Lichen annularis zu Atrophie ist bekannt. Im allgemeinen zeigen aber die der Rückbildung verfallenen Stellen des atrophisierenden Lichen eine gewisse Derbheit, so daß die Differentialdiagnose mit Sklerodermie (Lichen planus morphaeicus)[1]) im Vordergrund steht; ist ja für den Lichen atrophicus nach dem klinischen und histologischen Befund von Hallopeau und Darier die Bezeichnung sclerosus gewählt. Das Eigenartige unseres Falles ist nun der Ausgang in ganz schlaffe, der Anetodermie sehr ähnliche Atrophie; die Mitte des hautfarbenen ringförmigen Fleckes ist stark, fast zigarettenpapierartig gefältelt und sehr weich, wenn es auch nie



zu einer hernienartigen Ausbuchtung kommt. Auch der weiße Wall, der histologisch noch deutlich als Lichen erkennbar ist, ist auffallend weich. Die Haut der Mitte macht keineswegs den Eindruck einer aufgesogenen Lichenpapel, sondern ist regelrecht stark verdünnte Oberhaut, was ja auch die mikroskopische Untersuchung lehrt. Damit ist auch schon klinisch eine scharfe Trennung von Lupus, Lupus erythematosus und auch der Weißfleckenkrankheit leicht. Dieser normalen Beschaffenheit der Oberkante, wie sie der Mitte dieser Form des Lichen annularis atrophicans eigen ist, steht aber die schwere Schädigung des Bindegewebes des Papillarkörpers gegenüber. Wie durch die verschiedensten Entzündungen kann auch durch die Licheninfiltration eine Umwandlung des Bindegewebes und des elastischen Gewebes eintreten, welche eine Aufsaugung des entarteten Bindegewebes ermöglicht. Die Gifte der Tuberkulose scheinen derartig zu wirken, wenn auch für unseren Fall nur ein Verdacht in dieser Richtung vorlag.

[1]) Literatur bei Wechselmann: Lichen atrophicus. Dieses Archiv 71, und Fischer ebenda 110.

(Aus dem Krankenhause Hamburg-Eppendorf [Direktorial-Abteilung].)

Ein ungeklärter Fall von Gelbfärbung der Haut.

Von

Dr. med. **S. Werner,**

stellvertretender Oberarzt.

Wenn ich den folgenden Fall wiedergebe, so treibt mich dazu erstens der Wunsch, meinem verehrten Freunde und langjährigen Lehrer, dem ich so manche Anregung verdanke, auch in der Ferne zu zeigen, daß ich seiner gedenke, und zweitens die Empfindung, daß auch Literaturstudium das Ungeklärte des Falles kaum aufdecken konnte.

Am 23. VII. 1918 wurde, von ihrem Kassenarzt mit der Diagnose Icterus eingewiesen, auf meine Abteilung die 28jährige Zeichnerin E. B. aufgenommen, die ich lange Jahre vorher schon aus meiner hausärztlichen Tätigkeit bei ihren Eltern kannte. Als Kind Masern, Scharlach, Diphtherie, mit 14 Jahren Panaritium mit Lymphangitis ascendens. Mit 16 Jahren Gelbsucht, damals nur Augen und Fingernägel. Seit über einem Jahre bemerkt die Kranke, daß sie gelb wurde. Die gelbe Färbung, die den ganzen Körper betraf, war stärker, wenn die Kranke angestrengt gearbeitet hatte. Zeitweise, wenn die Kranke sich ganz wohl fühlte, war die Gelbfärbung bedeutend weniger. Schmerzen, speziell in der Gallengegend, waren nie vorhanden. Urin sei immer strohgelb gewesen, Stuhl habe immer „normale" Farbe gehabt. Seit Jahren sehr nervös: weint bei jeder Kleinigkeit; Geräusch kann sie recht schlecht vertragen. Schlaf ist meist gut, aber oft ohne Erquickung. In jedem Jahr Heufieber (Mai—Juni). Menses treten regelmäßig alle 4 Wochen auf (3 Tage). In letzter Zeit rasche Ermüdbarkeit. Ihre Tätigkeit strengt sie an, kann ihrem Beruf nicht mehr nachgehen. Keine Klagen über Hautjucken, dagegen litte sie oft an Mückenstichen, die beim Kratzen Quaddeln hinterließen. Stuhlgang regelmäßig, Appetit gut.

Die Mutter und eine jüngere Schwester haben auch eine — an Intensität wechselnde, aber in der Familie seit vielen Jahren bekannte — gelbe Farbe. Als Pat. vor einigen Monaten an der schleswig-dänischen Grenze, von wo ihre Mutter herstammte, Verwandte besucht hätte, sei sie empfangen worden mit den Worten „schon wieder mal solch Gelbe in der Familie", und sie habe eine Schwester und eine Cousine ihrer Mutter kennengelernt, die fast ebenso gelb wie sie selbst ausgesehen hätten. Status praesens: Kleines, mittelkräftiges Mädchen in leidlichem Ernährungszustand, dunkles Haar.

Die Haut am ganzen Körper zeigt einen leicht gelblichen Ton, der an den Handinnenflächen, Fußsohlen, um den Mund und im Nacken besonders deutlich ist. In der linken Bauch- und Lendengegend zahlreiche Naevi pigmentosi. Die Conjunctiven und Skleren zeigen keine Gelbfärbung, wenn auch ein leicht hellgelber Ton immerhin zu bemerken ist. Ebenso zeigen die blaßblauen Lippen leicht gelblichen Ton. Sonstige Schleimhautpigmentierung nicht zu bemerken.

Zähne sind rachitisch. Augenbefund, Hirnnerven o. B. Thorax kräftig. Schwach entwickelte Mammae, kleine Mammillen. Lungen und Herz o. B. Abdomen: überall gut eindrückbar, Leber und Milz nicht vergrößert, nicht palpabel.

Blutbild: Erythrocyten 4 700 000. Leukocyten 4600. Hämoglobin: 82 %. Färbeindex: 0,872. Polynucleäre L. 64,60. Eosinophile 5,82. Lymphocyten 19,90. Gr. Mononucleäre und Übergangsformen 9,68 %.

Blutdruck: 98 mm (Riva Rocci).

Urin: Gallenfarbstoff θ, Urobilinogen +, Aceton θ, Diazo θ, E θ, Z θ.

Nervensystem: Reflexe θ, Molitität θ.

Sensibilität: Analgesie am ganzen Körper mit Einschluß der sichtbaren Schleimhäute. Nur an den Fußsohlen wurden tiefe Nadelstiche als „Kitzeln" bezeichnet. Spitz und stumpf wird an den analgetischen Partien nicht unterschieden. Kalt und warm wird überall gut unterschieden.

Während der Untersuchung wird die Kranke plötzlich blaß und klagt über Unwohlsein. Durch Tieferhängen des Kopfes wird dieses Unwohlsein rasch behoben. Ein ähnliches Unwohlsein überkam die Kranke bei der Blutentnahme für die Wassermann-Reaktion. Die Kranke gibt an, immer an leichten Ohnmachten gelitten zu haben.

Temperatur normal.

Pulskurve: regelmäßig, zwischen 78 und 84, anfangs mit Ausschlägen bis 96. — Gewicht 49,6 kg.

26. VII. WaR. im Blute + + +. Ord.: Inunctionskur 6 g pro die. Bilirubin und Hämatin im Blute negativ.

28. VII. Die gelbliche Verfärbung der Haut ist nach dem Schmieren bedeutend stärker geworden. Conjunctiven und Skeren frei. Urin: dauernd frei von Urobilinogen und von Gallenfarbstoff.

1. VIII. Auffallende Gelbfärbung um den Mund herum (Nasolabialfalten), an den Handinnenflächen und Fußsohlen. Letztere auffallend feucht. Die Untersuchung des Blutes des Bräutigams ergibt negative Wa.R. Da auch sonst bei der Kranken keine Stigmata für Lues nachweisbar sind, wird die Wa.R. noch am 31. VII. u. 1. VIII. wiederholt und zwei verschiedenen Instituten zugestellt. Beide Proben ergeben negatives Resultat. Die Diagnose Icterus luicus muß also fallen gelassen werden. Die Inunctionskur wird nach 6 Einreibungen abgebrochen. Gewichtsabnahme um 1,1 kg.

5. VIII. Hautreaktionen (Prof. Unna): $KMnO_4$, an den gelben Partien der Haut etwas stärker als an den weißen (also stärker reduzierend).

Nilrot: an den gelben Partien bedeutend stärker blau, also saurer als an den weißen.

RW.: an den gelben Stellen normale Bläuung, ebenso stark wie an der weißen Haut, (also keine stärke Ölsäurereaktion).

Gelben Schweiß hat Pat. nie gehabt. Ihre weißen Blusen seien nie gelb gewesen.

Da die Gelbfärbung der Haut sich nicht geändert und die klinische Beobachtung keinen Aufschluß gebracht hat, bittet Pat. um ihre Entlassung. Auf Wunsch entlassen.

Ich habe die Pat. vor etwa 1/2 Jahr wiedergesehen. Die Gelbfärbung war minder intensiv, aber bestand noch. Auch Mutter und Schwester zeigten diesen auffallenden Teint. Die Kranke hatte inzwischen geheiratet und war in einen anderen Stadtteil gezogen.

Unsere anfängliche Diagnose auf syphilitischen Ikterus, die auf Grund der irrtümlich als +++ gemeldeten Wassermann-Reaktion gestellt werden mußte, mußten wir bald fallen lassen. Zu denken war



dann an jene nach dem berüchtigten Steckrübenwinter mehrfach beobachteten und beschriebenen Gelbfärbungen durch Rübengenuß. Das war aber in vorliegendem Falle unwahrscheinlich, einmal, weil die Patientin unter dem Übermaß an Rüben in der Ernährung gar nicht zu leiden hatte (die Familie lebt in guten Verhältnissen, der Vater, bei dem Patientin lebte und ihre Mahlzeiten nahm, ist Gärtner), auch eine besonders starke Rübenernährung ableugnete und nur gelegentlichen Rübengenuß zugab, zweitens wegen der langen Dauer der Verfärbung, endlich wegen des gehäuften familiären Auftretens. Letzteres begegnet uns in der französischen Literatur als Begleiterscheinung eines familiär auftretenden Diabetes. Aber von Diabetes war in diesem Falle nichts nachweisbar. Auch eine Überlastung des Stoffwechsels mit 100 g Traubenzucker, nüchtern, ergab restlose Ausnutzung und somit keine Neigung zur alimentären Glykosurie.

Durch Steckrübengenuß, bzw. noch mehr durch Zubereitung derselben veranlaßte Gelbfärbungen sahen wir auf unserer Abteilung in jener Zeit recht viele. Meist handelte es sich um Köchinnen, bei denen die intensive Orangenfarbe der Palmae manus auffiel. Die Farbe, die unsere Patientin bot, war etwas heller, mehr zitronengelb und ähnelte dem durch Gallenfarbstoff bedingten Kolorit eines frischen akuten katarrhalischen Ikterus am meisten. Das Fehlen von Bilirubin im Blute, von Urobilin im Harn bei stark gallehaltigem Stuhl, das Ausbleiben von Urobilinogen im Harne sprachen von vornherein gegen die biliäre Genese der Gelbfärbung. Auffallend ist jedenfalls die lange Dauer der Gelbfärbung, die auch noch bei meinem letzten Zusammentreffen mit der Patientin anhielt. Ob diese Gelbfärbung wirklich einen so intensiven Einfluß auf das Allgemeinbefinden der Kranken hat, wie sie es angab, möchte ich nachträglich stark anzweifeln. Welchen Einfluß Schwangerschaft und Entbindung, die vor $^1/_2$ Jahre bevorstand, gehabt haben, vermag ich noch nicht zu sagen.

Zusammenfassung.

Kasuistischer Beitrag zur Frage der Gelbfärbung der Haut, unbekannter Genese bei familiärer Disposition.



Hautveränderungen bei tuberöser Sklerose.

Von
W. Weygandt (Hamburg-Friedrichsberg).

Mit 4 Textabbildungen.

Das ursprüngliche Interesse bei der tuberösen Sklerose galt der pathologischen Anatomie des Hirns. Allmählich wurde jedoch auch die klinische Diagnose, deren genauere Abgrenzung Bourneville[1]) noch 1880 als nicht ausführbar bezeichnet hatte, in den Bereich des Möglichen gerückt. Wenn sich daraus auch der Natur des auf Anlagestörung beruhenden Leidens entsprechend keine therapeutischen Gesichtspunkte ableiten lassen, hat doch die genauere Feststellung den Wert, daß man keine überflüssigen Heilversuche am untauglichen Objekt anstellt. Die frühere Annahme, daß es sich um epileptische Anfälle in starker Häufung mit hochgradiger Geistesschwäche und engbegrenzter Lebenserwartung handle, erfuhr auch manche Einschränkung: Die Anfälle brauchen keineswegs außerordentlich häufig aufzutreten; manchmal liegt nur ein mäßiger Schwachsinn vor, in einem Fall von Schuster war die Intelligenz normal; es braucht das Leben nicht bereits in den ersten Jahrzehnten zu enden, wurde doch ein Fall von Nieuwenhuyse 75 Jahre alt. Um so wichtiger wurden für die Diagnose die Merkmale des rein körperlichen Befunds, insbesondere die Anzeichen von Anlagestörung, Hinweis auf Nierenadenome, angeborene Herzfehler usw., ganz besonders aber die Hautveränderungen. Nicht immer finden sich angeborene Abweichungen in so intensiver und gehäufter Weise wie in dem von mir[2]) neuerdings abgebildeten Fall, der neben Adenoma sebaceum noch Sechsfingrigkeit der linken Hand, linkseitige Retinitis proliferans und Hodenmischgeschwulst aufwies.

Die von Pringle 1895 als typisch beschriebene, beiderseits der Nase in Schmetterlingsfigur sich ausbreitende, doch auch den Nasenrücken und die Oberlippe treffende Hautaffektion des Adenoma sebaceum oder Epithelioma sebaceum disseminatum, dessen dermatologische Sicherstellung durch diese Bezeichnung noch keineswegs hinreichend

[1]) Contribution à l'étude de l'idiotie, Sclérose tubéreuse des circumvolutions cérébrales, idiotie et épilepsie hémiplégique. Archive de neurol. 1880.

[2]) Erkennung der Geisteskrankheiten. München 1920. Tafel 8.



geklärt ist, findet sich keineswegs in sämtlichen Fällen; manchmal ist es nur ganz leicht angedeutet. In mannigfacher Weise sind jedoch bei tuberöser Sklerose auch anderweitige, mehr oder weniger schwere Hautstörungen beschrieben worden.

Auf die Beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit, der Neurofibromatose, will ich hier nicht eingehen.

H. Vogt[1]) bezeichnet es als feststehend, daß eine enorme Vermehrung sowohl der Zahl als der Verzweigung der Talgdrüsen stets gefunden wird; im Vordergrunde stehe die vermehrte Wachstumstendenz des Drüsengewebes, was genetisch auf eine Linie mit den Prozessen an Hirn, Herz und Nieren zu stellen sei.

Schuster[2]) hat auf der Jahresversammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte 1913 darauf hingewiesen, daß in der Blutsverwandtschaft der Fälle von tuberöser Sklerose öfter auch auffallende Hautanomalien zu finden sind. Bei einem Falle, der neben den Hirnveränderungen der tuberösen Sklerose auch ein Gliom zeigte, hatte die Mutter auf dem Rumpf viele gelbbraune, flache Wärzchen, wie sie bei der Recklinghausenschen Krankheit als café au lait-Flecke bezeichnet sind. Mehrere Blutsverwandte litten an Krämpfen. Auch bei seinem dritten Fall zeigte die Mutter ähnliche Hautveränderungen; der Fall selbst hatte neben Adenoma sebaceum sowie pigmentlosen Flecken über den Augen und dem Rumpf noch mehrere erhabene Hautstellen von Zwei- bis Fünfmarkstückgröße, die wie Chagrinleder oder konfluierte Quaddeln, doch ohne Rötung, aussahen, besonders über dem linken Darmbeinkamm. Ähnliche Stellen wiesen seine Fälle 6 und 7 auf. Fall 4 bot etwas erhabene, rauh erschlaffte, stellenweise etwas livid aussehende Hautstellen am Darmbeinkamm.

In dieser Diskussion erwähnte ich[3]), daß ich gelegentlich auch starke Comedonen an der typischen Stelle des Adenoma sebaceum fand und einmal eine fast genau halbseitige, äußerst hochgradige Entwicklung von keratinösen Papillomen traf.

C. S. Freund[4]) betont, daß gerade seltenere, atypische Naevi vorkommen. Berg[5]) hat mehrere Fälle mit atypischen Hautstörungen beschrieben: Pigmentierung und Depigmentierung; Naevi verrucosi, blaß, doch bei Wärme rot werdend; handflächengroße Partien in der Lendengegend, aus kleinen querlaufenden Streifen gebildet, mit Här-

[1]) Zur Diagnose der tuberösen Sklerose. Zeitschr. f. d. Erforschung und Behandlung des jugendlichen Schwachsinns **2**, 1.

[2]) Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **50**, 96.

[3]) Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **50**, 132.

[4]) Über die tuberöse Sklerose und über ihre Beziehungen zu Hautnaevi. Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 12.

[5]) Über die klinische Diagnose der tuberösen Sklerose und ihre Beziehungen zur Neurofibromatose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol u. Psych. **25**.



chen besetzt; stecknadelkopfgroße Stippchen am Oberschenkel; Kranz von Papillomen, bis bohnengroß, um den Hals; Teleangiektasien am Unterteil des Nasenrückens, Venektasien in der Lumbal- und Glutäalgegend; Fibromata pendula; symmetrische Comedonen auf den Backen.

Zweifellos ist es angebracht, in jedem Falle von Epilepsie auf das Eingehendste den Hautstatus aufzunehmen. Auch sollte auf Halbseitigkeit der Symptome mehr geachtet werden, wenn schon bestimmte Beziehungen derselben zu der Hirnaffektion, die nur gelegentlich ein Überwiegen der einen Hirnhälfte erkennen läßt, noch nicht näher festgestellt sind. Im folgenden schildere ich einen klinischen Fall mit ganz eigenartiger Hauterkrankung:

Eine am 21. XI. 1880 geborene Landmannstochter aus der Umgegend von Hamburg ist seit 4. V. 1908 in Behandlung der Staatskrankenanstalt Friedrichsberg. Nach der damals von dem Vater erhobenen Anamnese liegt keine erbliche Belastung vor. Als Kind soll sich Patientin im ganzen psychisch normal entwickelt haben, doch fiel ihr das Lernen, besonders das Rechnen, immer schwer. Zehnjährig litt sie schon an Gesichtszuckungen, seit dem 18. Jahre kam es nach dem Auftreten der Menstruation zu epileptischen Krämpfen, die meist in der Zeit der Periode einsetzten. Weiterhin stellten sich nach den Krämpfen Verwirrtheitszustände ein. 24jährig gebar sie ein gesundes Kind. Früher galt sie als ruhig und gutmütig. 26jährig wurde sie im Werk- und Armenhaus untergebracht, wo sich allmählich im Anschluß an lange dauerndes Coma Aufregungszustände und Tobsuchtsanfälle einstellten.

Bei der Aufnahme war Patientin unruhig und ließ sich nicht untersuchen, sie schien verwirrt und befand sich in einem tiefen, traumhaften Dämmerzustand. Sie reagierte nicht auf Anruf und nur ganz wenig auf Schmerzreize. Im Bett richtete sie sich empor, stand auf und nahm allerhand eigenartige Stellungen ein. Bald kniete sie nieder, bald legte sie die Hände wie zum Gebet ineinander, dann wieder blickte sie zum Himmel oder sah starr auf den Boden, wobei sie unverständliche Worte hinmurmelte. Durch das Pflegepersonal war sie sehr schwer zu beeinflussen. Zeitweise sträubte sie sich so sehr beim Essen, daß sie von Pflegerinnen gefüttert werden mußte. Sie verhielt sich motorisch unruhig, packte Bettzeug und war bettflüchtig, widerstrebte der Untersuchung, reagierte aber auf Anrede und schien intellektuell nicht tief gestört.

Am 7.V. reagierte sie zunächst auf Schmerzreize, verfiel aber dann in einen Hemmungszustand mit Katalepsie und leichtem Negativismus. Gelegentlich näßte sie ein. Nach Ablauf der Periode war Patientin ruhiger, blieb im Bett, erschien aber noch traumverwirrt, gehemmt, kataleptisch und mutistisch. Nach mehreren Tagen begann sie Lieder zu singen, die Katalepsie verschwand, doch reagierte sie nicht auf Fragen. Bald darauf antwortete sie auch, war aber immer noch verwirrt. Einmal trat infolge Decubitus Temperatursteigerung auf; Dauerbäder brachten den Decubitus zur Heilung. Allmählich begann sie, über ihre Personalien Auskunft zu geben; dann wieder war sie mehrere Tage ganz negativistisch, mutistisch, unter Andeutung von Katalepsie.

Anfang Juli trat ein tonischer Krampfanfall ein, vom Kopf über den Körper sich ausdehnend. Die Augen sind starr auf einen Punkt gerichtet, dann wurde der linke Bulbus verdreht bei weiter Lidspalte. Dabei reagierten die Pupillen. Die Arme waren meist in Beugestellung, Hände und Finger in Krampffauststellung.



die Beine in gebeugter Krampfstellung mit auseinandergespreizten Zehen, die Füße extendiert, die Muskulatur im allgemeinen starr.

Zeitweilig redete Patientin unverständliches Zeug, nur einige Worte wie Gott, Himmel, Kleider, Hand waren daraus zu vernehmen. Gelegentlich nannte sie Namen, Alter und Geburtsjahr richtig. Im August 1908 trat wieder Katalepsie auf, dabei Gesichtsmuskelzucken. Zeitweilig ist Patientin so laut, unruhig und unsauber, daß Dauerbäder nötig sind.

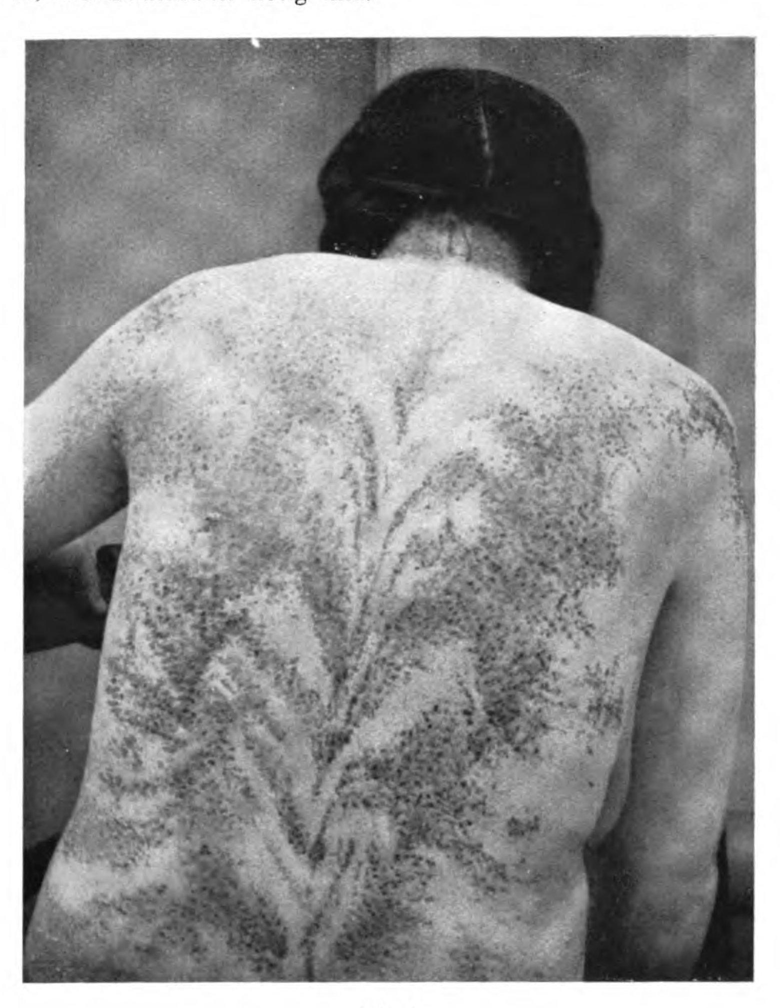


Abb. 1.

Vereinzelt traten schwere epileptische Krampfanfälle auf, zeitweilig auch Hemmungs- und Verwirrtheitszustände mit auffallender Erregung und Gewalttätigkeit.

1909 kam öfters nächtliches Aufschreien vor, vielfach lag Patientin fast regungslos im Bett und schrie und lachte schrill auf. Auf Fragen reagierte sie nicht, auf Schmeichelworte hin grinste sie. Gelegentlich wurden klonische Zuckungen der Arme, Gesichts- und Kaumuskeln beobachtet. Am 1. VIII. erfolgte wieder ein Anfall. Manchmal kam sie auf eine Äußerung zurück, die sie vor mehreren Tagen gehört hatte. Im Herbst wiederholten sich die Anfälle.





Abb. 2.



Abb. 3.

Die nächsten Jahre änderte sich das Bild nicht wesentlich. Es herrschte tiefer Blödsinn mit gelegentlich heftiger Erregung und erotischen Zügen vor. Mehrfach wurde sie äußerst gewalttätig, suchte die Angegriffenen ins Auge zu krallen oder sie an die Kehle zu fassen.

Auch gegenwärtig kommen wieder manchmal epileptische Anfälle vor. Das Bild des Blödsinns mit läppisch heiterer Stimmung dauert an. Vielfach sitzt Patientin im Bett und blättert in illustrierten Zeitungen, gelegentlich zeigte sie auf die Abbildung eines Generals und sagte dazu: der Kaiser. Wenn ihr die Haare geordnet sind, fragt sie: ist das schön? Manchmal ist sie hochgradig reizbar, so daß halluzinatorische Einflüsse vermutet wurden. Anscheinend treten die Anfälle besonders zur Zeit der Periode hervor.

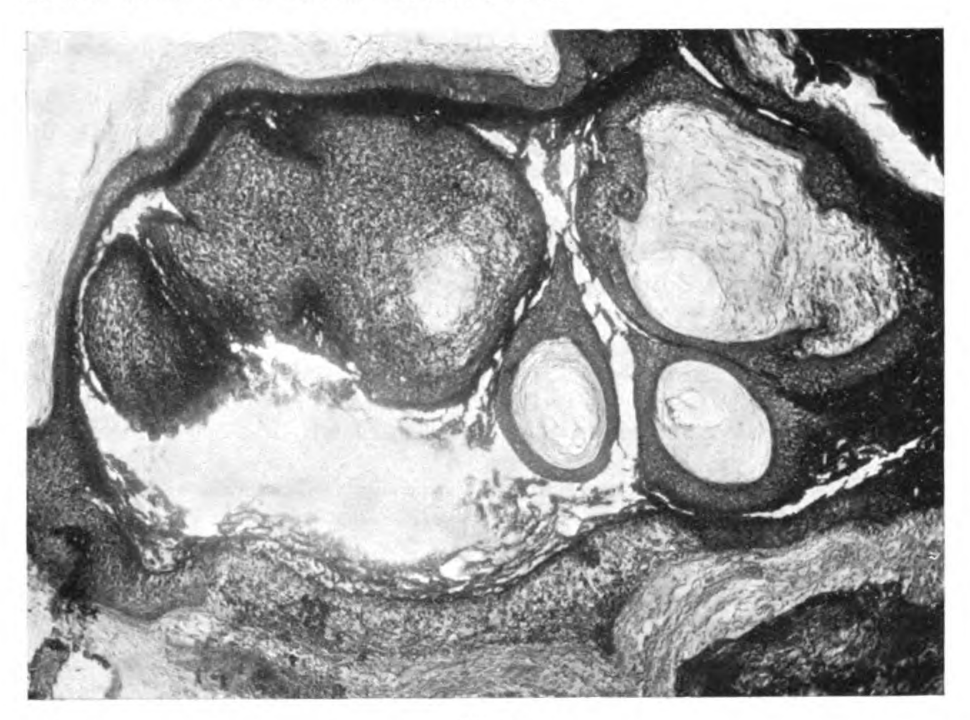


Abb. 4.

Antiepileptische Therapie war ohne ersichtlichen Erfolg; ebenso auch die therapeutischen Bemühungen gegenüber der Hautaffektion.

Die Stirn ist niedrig, die Nasenwurzel breit, ebenso die Jochbogen und der Mund. Im ganzen entspricht dieses durchaus dem plumpen Bau des Gesichtsskeletts, auf den ich früher schon auf Grund klinischer und Schädelbefunde hingewiesen habe.

Die Pupillen sind ziemlich eng und reagieren auf Licht. Links besteht geringe Abducenslähmung. Der Bindehautreflex fehlt. Die Haut- und Sehnenreflexe sind im übrigen etwas gesteigert.

Die Rachenorgane sind, von schlechtem Gebiß, tiefen Zungeneindrücken und kleiner Bißnarbe abgesehen, normal. Die Sprache ist verwaschen, die Stimme gedämpft.

Wassermannreaktion im Serum ist negativ. Nach Abderhaldens Dialysiermethode finden sich im Blutserum starker Abbau von Hirnrinde und Schilddrüse, geringer von Ovarium.



Der Hautbefund ergibt im Gesicht lediglich etwas Epheliden, am rechten Mundwinkel eine lang behaarte Warze. Fast rings um den Hals, besonders links, finden sich flache, runde Wärzchen von 2—3 mm Durchmesser und leicht gelblicher Farbe.

Am auffallendsten ist der Rücken: hier zeigt sich eine unendliche Fülle verhornter, flacher Wärzchen, die sich abschuppen, in ganz eigenartiger Anordnung. Von der Mittellinie ausgehend ziehen beiderseits etwa 7 Streifen nach oben außen und biegen sich dann springbrunnenartig seitlich abwärts, dabei breiter werdend und miteinander zusammenfließend. Auf der linken Schulter sind vier blassere, flachgebogene Streifen parallel nebeneinander zu sehen.

In der Lendengegend, vor allem links, finden sich große Flächen, etwa 2 Handteller groß, mit solchen Naevi verrucosi bedeckt, die Haut ist dazwischen etwas rötlich verfärbt. Am Gesäß sieht man beiderseits des Anus konfluierte, dickborkige Naevi.

Am linken Arm auf der Streckseite werden die Naevi kleiner und gehen als blasse, etwas hervorragende Scheiben von 1 mm Durchmesser allmählich in die Hautpapillen über.

Der Gehalt der leicht bräunlichgrau gefärbten Naevi an Pigment ist verschieden; bis zu schwarzbraun werden sie besonders in der linken Achselhöhle, wo sie besonders dicht sitzen. Rechts ist der Befund geringer.

Auch am unteren Teil der linken Mamma und in deren Falte finden sich massenhaft Naevi, rechts viel weniger.

Auf dem Abdomen vorn sieht man streifenartige Naevusbildung, die einzelnen sind jedoch nicht mehr runde Scheiben, sondern wie längliche und unregelmäßige Schollen, so daß der Gesamteindruck wie marmoriert oder gemasert ist. Um den Nabel herum sind die naevi etwas stärker pigmentiert. Die Linea alba ist frei davon.

An den Händen und Fingern finden sich weißliche Hautstellen, ferner etwas konfluierte Naevi, besonders auf den Fingerrücken, vor allem auf dem linken 4. Finger. In der Ellbogenbeuge finden sich Streifen von Naevi in der Längsrichtung des Armes.

Auch am Oberschenkel nach der Leistenbeuge zu sitzen Naevi.

Am rechten Unterschenkel ziehen borkige Streifen von der Kniescheibengegend vorne nach dem Fußgelenk zu.

Auf dem Rücken des rechten Fußes finden sich dicke, zusammengeflossene Borken, vor allem ein starker Streifen über dem ersten Metacarpus nach dem Hallux zu, doch auch auf der 2. und 3. Zehe.

Am linken Unterschenkel sind nur Andeutungen unterhalb der Kniescheibe sowie am äußern Fußrand zu erkennen.

Die Hautveränderung gehört in den Bereich der Mißbildungen, der Naevi. Am auffallendsten ist ihre Verteilung auf dem Rücken wobei man zunächst an Zusammenhang mit der segmentalen Anlage und Nervenverteilung denken könnte, aber doch weicht die ganze Lagerung der bogenartigen Streifen zu sehr von den spinalen Segmentregionen ab. Im wesentlichen ist nur die Oberhaut betroffen, und zwar hauptsächlich in Form einer umschriebenen Hyperkeratose und sekundären Veränderung. Das Pigment spielt nur eine untergeordnete Rolle, das mikroskopische Bild läßt nur ganz wenig davon erkennen.



Die histologischen Präparate der exstirpierten Naevi mit van Gieson- oder Hämatoxylinfärbung zeigen als hervorstechendste Veränderungen eine Wucherung der Stachelzellenschicht (Acanthosis), ferner eine beträchtliche Hyperkeratinose und schließlich follikuläre Cystenbildung. Sekundär hervorzuheben ist große Feuchtigkeit der Stachelzellen und infolgedessen spongiöse Verflüssigung des Protoplasmas der Stachelzellen. Der Flüssigkeitsstrom dringt nach der Hornschicht und bewirkt die Bildung von Markräumen und -höhlen. Außerdem finden sich geringe periadventitielle Wucherungen lymphocytären Typs. Es handelt sich also um eine äußerst massenhafte, gruppenweise Entwicklung von Naevus keratinosus bei Epilepsie auf tuberös sklerotischer Grundlage.

(Aus der Lupusheilstätte zu Hamburg.)

Zur Ätiologie des Lupuscarcinoms.

Von
Dr. **Paul Wichmann,**
leitender Arzt.

Mit 1 Textabbildung.

Unsere Erfahrungen beziehen sich auf 19 Lupuscarcinome bei 11 Frauen und 8 Männern, die bei einer Anzahl von 1557 Lupuskranken beobachtet wurden. $^2/_3$ der Carcinome sind innerhalb der letzten 4 Jahre zur Entwicklung und Beobachtung gekommen, so daß auch hier Unterernährung als begünstigend in die Erscheinung tritt. Schon der geringe Prozentsatz von noch nicht $1^1/_4$ macht unwahrscheinlich, daß der Lupus als solcher die Ursache der Carcinombildung abgibt, wie ja auch darauf hingewiesen wird, daß Männer — offenbar infolge beruflicher Schädigung — häufiger an Lupuscarcinom erkranken als Frauen, welche die ungleich größere Zahl der Lupuskranken darstellen. Auch tritt das Lupuscarcinom nur da auf, wo äußere Schädigungen Platz greifen. Des ferneren ergibt unsere Statistik, daß — abgesehen von 3 Fällen, in welchen von Beginn des Lupus bis zur Carcinomentwicklung 17, 18 bzw. 19 Jahre liegen — mehrere Jahrzehnte verstreichen, ehe die Carcinombildung einsetzt. Die mikroskopische Untersuchung, welche bis auf 3 Fälle durchgeführt worden ist, weist einen Zusammenhang mit Lupus nicht nach. Die Behauptung, daß die beim Lupus vorkommende Epithelwucherung den Boden für die Carcinomentwicklung abgäbe, und bei der Widerstandslosigkeit der lupösen Infiltrate das Vordringen der Epithelmassen erleichtert wird, ist in keiner Weise erwiesen; Anhaltspunkte hierfür finden sich in unseren Präparaten nicht. Bei der ungemeinen Häufigkeit der Epithelwucherungen im Lupus müßten die Lupuscarcinome häufiger sein, wenn die obige Behauptung zuträfe. Dagegen bietet der klinische wie der histologische Befund in unseren Fällen eindeutige Hinweise der Art, daß 8 ausgesprochene „Narbencarcinome" sind, 7 „Röntgencarcinome", während in 1 Fall ein Mesothoriumcarcinom vorliegt, der erste Befund dieser Art in der einschlägigen Literatur. In den 3 übrigen Fällen war ein ätiologischer Faktor nicht zu entdecken; möglicherweise ist hier wirklich der Lupus oder vielmehr eine partielle Narbenbildung, die ja in den meisten Lupusfällen vor-

handen ist, als ursächliches Moment heranzuziehen. Die genannten Faktoren haben nun chronisch entzündliche Reize im Gefolge, welche die primären intrazellulären Vorgänge zur Carcinomentwicklung im Sinne Orths von außen beeinflussen, so daß ein Zellzustand entsteht, der sich histologisch zunächst als Anaplasie zu erkennen gibt. Diese



Fall 5. „Mesothoriumcarcinom", entwickelt seit einem halben Jahre nach mehrstündiger Bestrahlung des Stirnlupus mit 20 mg Mesothor. Konzentrische Entwicklung entsprechend der bestrahlten kreisförmigen Zone.

anaplastischen Veränderungen treten in unseren Präparaten stark in den Vordergrund. Wenn trotz der großen Verbreitung von Narben, von Röntgen- und Radiumveränderungen in der Haut das Entstehen von Carcinom verhältnismäßig selten ist, so liegt dies daran, daß das X der Krebsentwicklung meistenteils nicht vorhanden ist; erst wenn dieses X vorhanden ist und durch die erwähnten Faktoren aktiviert wird, entsteht das Carcinom.

(Fortsetzung S. 482.)



Tabellarische

Nummer und Name	Geschlecht	Alter	Krankheitszustand
1 M. B.	weibl.	31	Elende Frau. Rückfälliger planer Gesichtslupus in starken Röntgenveränderungen, die r. Wange einnehmend. Am Nasenflügel rechts ein tiefes trichterförmiges Geschwür mit scharf geschnittenem Rand, die Röntgennarbe bis in die Subcutis durchsetzend, etwa markstückgroß. An der Stirn r. mehrere seichte Ulcera mit hyperkeratotischen Rändern. Keine Drüsenschwellung.
2 E. H.	weibl.	59	Mittelkräftige Frau. Rechtsseitig die ganze Gesichtshälfte einnehmender Lupus exfoliativus, inmitten desselben handtellergroßes jauchendes Geschwür auf der r. Wange, auf die Cutis beschränkt, mit wallartigen Rändern, fortschreitend. Lupus narbig durchsetzt. Geringe Drüsenschwellung.
3 H. M.	männl.	52	Unterernährter blutarmer Mann. Disseminierter Gesichtslupus von Tuberkulose der Nasenschleimhaut ausgehend, in starker Narbenmasse, die das ganze Gesicht einnimmt, verbreitet. Auf der Oberlippe r. unterhalb der r. Nasenöffnung ein dreimarkstückgroßer, tiefgreifender, geschwürig zerfallender Hautkrebs. Der Tumor wölbt den harten Gaumen vor. Am Körper zahlreiche Pigmentmäler. Mäßige Halsdrüsenschwellung.
4 B. Ba.	weibl.	59	Ausgehungerte elende Patientin. Lupus des Gesichtes, von Tuberkulose der Nasenschleimhaut aus entstanden, in starker Röntgen- und Ätznarbe. Die l. Gesichtshälfte von tiefgreifendem, geschwürig zerfallenem Carcinom eingenommen, welches, wie Vergleichsaufnahmen aus früheren Jahren lehren, da insbesondere sich entwickelt hat, wo die Spannung der Haut an der l. Nasenseite am stärksten infolge des Narbenzuges (Röntgennarbe) ausgesprochen ist. Starke Halsdrüsenschwellung. Auf dem Körper zahlreiche prominente Angiome.

Übersicht.

Histologische Untersuchung	Zeitdauer v. Beginn d. Lup. b. z. Carcinomentwicklung	Behandlung vor dem Auftreten des Carcinoms	Verlauf	Bemerkungen
Der Krebs nimmt vom Deckepithel seinen Ausgang. Schlauchförmige Wucherung in die Tiefe, Abschnürung der Schläuche in der Cutis, starke Metaplasie. Die krebsige Wucherung macht sich da bemerkbar, wo die starken Röntgenveränderungen (Teleangiektasien, Hyperkeratosen, Ödem, entzündliche Zustände) fast bis unmittelbar an die Hornschicht heranreichen; da wo die Röntgenveränderungen in der tieferen Cutis sich befinden, nur atypische Epithelwucherung. Lupus ist nicht zu sehen. In der Subcutis starke narbige Veränderung. Nasenflügel r.: Anscheinend nur Röntgenulcus.	17 Jahre	Excision, Transplantation, Röntgenbehandlung.	Nasenflügel r.: langsames Fortschreiten trotz Mesothorbehandlung und Behandlung m. Wärmestrahlen. Stirn r.: Heilung nach umfassender Excision; beobachtete Heildauer 3 Jahre. Im folgenden Jahre Exitus nach völliger Zerstörung des Gesichtes.	Die Neubildung ist auf dem Boden d. Röntgendermatitis gewachsen. „Röntgencarcinom.“
Am Rande des Geschwürs ist die Cutis durchsetzt von kubischen und spindelförmigen Zellen, die ohne Stroma aneinanderliegend gegen das Epithel vordringen, welches an vielen Stellen arrodiert ist.	38 Jahre	Ätzung, Operation, Röntgenbehandlung.	Abheilung nach Mesothorbehandlung.	Gegen Röntgenbehandlung refraktär. Ursprung fraglich.
Cancroid mit hochgradiger Verhornung auf starker Narbenmasse. Lupus im Präparat nicht anzutreffen.	41 Jahre	Ausbrennung, Ätzungen.	Fortschreiten d. Geschwulst trotz Tiefenbestrahlung mit Mesothor; Tod nach $1^1/_2$ Jahren durch Entkräftung.	Carcinom auf dem Boden von Narbe.
Tiefgreifender Medullarkrebs mit hochgradiger Degeneration der Parenchymzellen. Die Epidermis liegt als rarefizierte geradlinige Zellschicht da, wo noch keine Ulceration eingetreten ist, über dem Tumor, durch eine Zone mit entzündlicher Infiltration von demselben getrennt. Lupus ist nicht anzutreffen.	50 Jahre	Starke Röntgenbehandlung, Ätzungen, Ausbrennung, Excisionen u. Transplantation.	Tod n. $2^1/_2$ Jahren durch Entkräftung.	Carcinom auf dem Boden von Röntgennarbe.

(Fortsetzung der tabel-

Nummer und Name	Ge-schlecht	Alter	Krankheitszustand
5 E. R.	weibl.	47	Elende Frau. Auf der Stirn r. oberhalb des r. Augenlids erhabene Geschwulst in geschwürigem Zerfall fünfmarkstückgroß auf handtellergroßem Lupus. Narben, teilweise mit Hornmassen bedeckt, umgeben den Tumor.
6 A. H.	weibl.	43	Kraftlose, ausgehungerte Frau. Gesichtslupus von Tuberkulose der Nasenschleimhaut ausgehend, mit starken Röntgennarben durchsetzt. Innerhalb dieser Narben auf der l. Wange ein dreimarkstückgroßes Carcinom.
7 A. B.	männl.	34	Kräftiger Bauernbursche. Gesichtslupus, von der Nasenschleimhaut ausgehend, mit starken Narbenzügen durchsetzt. Die Unterlippe weist ein bis in die Unterkinngegend reichendes tiefes Carcinomgeschwür auf, das bereits den Knochen angefressen hat.
8 E. D.	weibl.	40	Elende Patientin. Jauchender Tumor, die r. Gesichtshälfte einnehmend, mit Zerstörung der r. Augenhöhle und r. Nasenseite einhergehend. Am Rande sind Lupusinfiltrate in starken Röntgennarben bemerkbar. Geringe Drüsenschwellungen. Lungentuberkulose.
9 A. Schn.	weibl.	37	Mittelmäßig ernährte Patientin. Die Nasenspitze weist einen geschwürig zerfallenden Tumor auf dem Boden einer chronischen Röntgendermatitis auf, die sich auch auf beide Wangen bis in die Kinngegend erstreckt. Lupusinfiltrate sind spärlich innerhalb der Narben anzutreffen. Lungentuberkulose.
10 A. M.	weibl.	63	Tiefgreifender, faustgroßer, mit Arrosion des Kieferwinkels einhergehender geschwüriger Tumor unterhalb des l. Ohrs in alten Röntgennarben. Lupus in Umgebung des l. Auges und des Tumors.
11	männl.	42	Gesichtslupus, Papillarkrebs der Oberlippe in Narbe von Lupus umgeben.



larischen Übersicht.)

Histologische Untersuchung	Zeitdauer v. Beginn d. Lup. b. z. Carcinomentwicklung	Behandlung vor dem Auftreten des Carcinoms	Verlauf	Bemerkungen
Vom Deckepithel ausgehender, mit starker Verhornung einhergehender Krebs, der sich da entwickelt, wo in der tieferen Cutis Narbenzüge und an der Oberfläche starke Schwielenbildung vorhanden ist. Da, wo noch lupöse Infiltrate zu sehen sind, lediglich atypische Epithelwuchg. geringen Grades.	20 Jahre	Es haben sehr starke Behandlungen mit Mesothorium sowie Finsenbestrahlungen stattgefunden.	Tod nach $^3/_4$ Jahren.	„Mesothoriumcarcinom."
Vom Deckepithel ausgehender verhornter Krebs, im Anschluß an stark hyperkeratotische Partien des Deckepithels sich entwikkelnd. Beziehung zum Lupus nicht nachweisbar.	19 Jahre	Frühere starke Röntgen- u. Ätzbehandlung.	Tod nach 2 Jahren nach völliger Zerstörung des Gesichtes durch das Carcinom.	„Röntgencarcinom."
Vom Deckepithel ausgehender Medullarkrebs mit starker Anaplasie auf narbiger Grundlage. Keine Beziehung zum Lupus.	18 Jahre	Ätzbehandlungen.	Vorübergehende Heilung nach Excision und Lappenplastik. Weiterer Verlauf nicht bekannt.	„Narbencarcinom."
Vom Deckepithel ausgehender Hornkrebs. Die Wucherung findet sich innerhalb von Narbenzügen und starke Gefäßerweiterung aufweisenden Cutisteilen, eine Beziehung zu dem in den Präparaten zahlreich vorhandenen Tuberkeln findet sich nicht.	26 Jahre	Operationen, Ätzbehandlungen und starke Röntgenbehandlung.	Zunehmende Kachexie; wird nach ihrem Heimatsort entlassen. Weiterer Verlauf unbekannt.	„Röntgencarcinom."
Stark verhornter Krebs. Ausgang nicht festzustellen. Beziehung zum Lupus nicht nachweisbar.	27 Jahre	Starke Röntgenbehandlung, Tuberkulinbehandlung.	Mit Mesothor behandelt. Verlauf noch nicht festzustellen.	„Röntgencarcinom."
Cancroid im geschwürigen Zerfall vom Deckepithel ausgehend. Dieses in starker Hyperkeratose. Beziehung zum Lupus nicht festzustellen.	?	Starke Röntgenbehandlung.	Tod n. $^1/_2$ Jahre.	„Röntgencarcinom."
—	?	Ätzbehandlung.	Verlauf unbekannt.	„Narbencarcinom."



(Fortsetzung der tabel-

Nummer und Name	Ge-schlecht	Alter	Krankheitszustand
12 N.	männl.	57	Lupus der Brusthaut. Cancroid auf starker Narbe.
13 R.	weibl.	48	Kräftige Frau. Mit dem 11. Jahre Lupus des Gesichtes, welcher auf der Nase begann, sich über beide Wangen und Oberlippe ausbreitete. Befund am 23. VII. 1914: Das untere Drittel der Nase abgefressen, der Nasenrücken stark narbig gerändert, ebenfalls die Nasenflügel, welche frische Lupuseruptionen, l. in geschwürigem Zerfall, aufweisen. Die Wangen sind von einem stark schuppenden Lupus planus mit z. T. eingesunkenen Narben, besonders l., befallen. Das Innere der Nasenhöhle von tuberkulösen Wucherungen ausgefüllt. Befund am 22. V. 1918: Auf der l. Wange hat sich im Anschluß an die Ulceration des l. Nasenflügels ein kleinapfelgroßes carcinomatöses Geschwür entwickelt.
14 Sik.	männl.	73	Elender Mann. Stirn, beide Wangen, Oberlippe, Nase von einem symmetrisch sich ausbreitenden Lupus eingenommen, der seinen Ausgang von einer Tuberkulose des Naseninneren genommen hat. Auf der l. Nasenseite ein apfelgroßer, zerklüfteter Tumor, weich mit harten Rändern, leicht blutend. Lupusentwicklung seit Kindheit. Narbenzüge sind in geringer Anzahl und mäßig entwickelt, die Haut sehr atrophisch.
15 Hod.	männl.	45	Mittelgroßer, gut ernährter und kräftiger Landmann. Lupus im Anschluß an Drüsenvereiterung seit dem 2. Lebensjahre über Kinn, Gesicht ausgebreitet, so daß Nase, beide Wangen, Kinn ergriffen sind. Unterhalb des Kinns in starken Narbenzügen ein kleinhandgroßes carcinomatöses Geschwür. — Tuberkulose der Nasenschleimhaut.
16 Pro.	weibl.	44	Kräftige Frau. Lupus der l. Wange und des l. Ohres seit Kindheit. An der unteren Begrenzung des Lupus ein walnußgroßer Tumor in geschwürigem Zerfall. Röntgendermatitis.
17 Schrö.	männl.	40	Mittelgroßer, abgemagerter Kranker. Mit 31 Jahren Lupus, der das ganze Gesicht, die Unterkinngegend umfaßt, mit sehr starker Narbenentwicklung einhergeht. Zweimarkstückgroßes Geschwür mit harten Rändern, jauchend, seitlich des r. Mundwinkels in starker Narbe seit $^1/_4$ Jahr.
18 Ta.	männl.	56	Blasser elender Mann. Handtellergroßer Lupus, die l. Ohrmuschel und Umgebung einnehmend. In Mitte des Lupusherdes ein apfelgroßer Tumor in jauchigem Zerfall.
19 Fi.	weibl.	55	Kräftige Patientin. Ausgedehnter Gesichtslupus mit Nasenverstümmelung, Tuberkulose der Nasenschleimhaut. Lupus seit $27^1/_2$ Jahren. Seit $^1/_2$ Jahr bohnengroßes Cancroid an Grenzstelle von Narbe und Lupus. Ausgedehnte narbige Veränderungen.

larischen Übersicht.)

Histologische Untersuchung	Zeitdauer v. Beg. an d. Lup. b. z. Carcinomentwicklung	Behandlung vor dem Auftreten des Carcinoms	Verlauf	Bemerkungen
—	?	Ätzbehandlung.	Heilung durch Excis. u. Transplantation.	„Narbencarcinom."
Vom Deckepithel ausgehendes Cancroid. Beziehung zu Lupus nicht nachweisbar, ebensowenig Beziehung zur Narbenbildung auffindbar. Anaplastische Veränderungen der oberen Zellagen ausgesprochen.	Mindestens 33 Jahre	Ätzbehandlungen, Excochleation, Finsen-, Röntgen-, Radiumbestrahlung.		„Narbencarcinom."
Vom Deckepithel ausgehender, schlauchförmig in die Tiefe dringender Krebs.	Mindestens 50 Jahre	Ätz- und Lichtbehandlung.	Abheilung nach Abtragen mit Kaltkauter u. Röntgenbestrahlung.	Ursprung fraglich.
Vom Deckepithel ausgehender Hornkrebs. Starke Anaplasie.	Mindestens 40 Jahre	Des öfteren in d. Unterkinngegend operiert, 2 mal wurde d. Geschwür ausgeschnitten.	Abheilung nach Umschneiden und Röntgenbestrahlung.	„Narbencarcinom."
Vom Deckepithel ausgehendes oberflächliches Hautcarcinom mit ausgesprochener Anaplasie der oberen Zellagen.	Mindestens 35 Jahre	Jahrelang mit Röntgenstrahl. 2 mal wöchentlich behandelt.		„Röntgencarcinom."
—	30 Jahre	Ätz- u. Lichtbehandlungen, Excisionen, Excochleationen.		„Narbencarcinom."
Ausgang nicht nachweisbar. Starke anaplastische Veränderungen.	23 Jahre	Ätz- u. Lichtbehandlung.		Fraglich.
Starke Anaplasie. Narbige Veränderung der Cutis und Subcutis. Beziehung zum Lupus nicht nachweisbar.	27 Jahre	Starke, jahrelange Ätz- u. Lichtbehandlung.	Heilung nach Excision.	„Narbencarcinom."

Am meisten interessiert uns heute der „radiologische Aktivator". Es ist behauptet worden, daß man Krebs experimentell mittels Röntgenstrahlen erzeugen könne. Das ist nur bedingt richtig, nämlich dann, wenn das primäre X für die Krebsentwicklung gegeben ist; alsdann wirkt der radiologische Faktor schädigend, indem er einmal unmittelbar als Reizdose oder mittelbar durch Herbeiführung einer atrophisierenden Entzündung (Röntgendermatitis) die schrankenlose Epithelwucherung auslöst. Ich habe Hunderte von Röntgenschädigungen beobachten können, ohne daß Carcinom entstand; andererseits in einigen Fällen nach rite ausgeführten Röntgenbestrahlungen Carcinomentwicklung gesehen. Weder Intensität noch Qualität der Bestrahlung können dem Radiologen zur Last gelegt werden; wenn es sich um die Schuldfrage bei Krebsentwicklung handelt — eine Auffassung, die forensisch von größter Wichtigkeit ist.

Wie der radiologische Faktor, so sind auch Narben, die vielfachen chemischen und mechanischen Reizungen von großer Bedeutung für das Entstehen von Carcinom, ob dieses nun auf dem Boden des lupösen Gewebes oder in anscheinend normaler Haut gewachsen ist. Es liegt auf der Hand, daß diese Reize angesichts der therapeutischen Vielgeschäftigkeit, die bei der jahrelangen Behandlung der Lupösen Platz greift, für die Entstehung des sog. Lupuscarcinoms eine große Rolle spielen, indem durch dieselben das schlummernde X geweckt wird.

Die in unseren histologischen Präparaten stark hervortretende Anaplasie sagt natürlich ebensowenig wie die Heterotopie, deren kausale Bedeutung Ribbert verficht, irgend etwas über die Ursache der Carcinomentwicklung aus. Sie war uns aber der erste wertvolle Hinweis, daß wir es mit einer beginnenden Carcinomentwicklung zu tun haben. So konnten wir in 7 Fällen durch derartige Befunde den Beginn des Carcinoms mutmaßen. Die weiteren histologischen Untersuchungen, sowie der klinische Verlauf bekräftigten die Diagnose. In diesen Fällen entstand die Krebsentwicklung da, wo eine kräftige, langdauernde, therapeutische Einwirkung mit chronisch entzündlichen Reizzuständen Platz gegriffen hatte. Vergleicht man die Lokalisation unserer Lupuscarcinome mit derjenigen der nicht auf lupösem Boden entstandenen Gesichtskrebse, so tritt deutlich hervor, daß das sog. Lupuscarcinom sich weit weniger an den sog. Prädilektionsstellen entwickelt, es entsteht vielmehr am Orte der starken therapeutischen Einwirkung.

Bezüglich der Literatur ist auf die Arbeit von Ashihara aus der Breslauer Universitätsklinik zu verweisen, die 111 Fälle von Lupuscarcinom aus der Literatur zusammenstellt, sowie auf diejenige von M. Silberstein aus der Dermatol. Abt. des Städt. Krkh. zu Posen, welche außer 5 weiteren Fällen aus der Breslauer Klinik einen eigener Beobachtung anführt. Dieses Archiv **121**.



(Aus der Universitäts-Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Königsberg [Prof. Scholtz].)

Über die spirillocide Wirkung der verschiedenen Salvarsanpräparate (Alt-, Silber-, Neo-, Sublimat-Salvarsan).

Von

Dr. **Wienert**,
Assistent der Klinik.

Kolle stellt in seiner Arbeit „Experimentelle Studien zu Ehrlichs Salvarsantherapie und über neue Salvarsanpräparate"[1]) eine Tabelle auf, in der er die spirillocide Wirkung der einzelnen Salvarsanpräparate miteinander vergleicht. Diese Zusammenstellung besagt, daß im Tierexperiment 0,004 Silbersalvarsan pro 1 kg Körpergewicht die Spirochäten nach 24 Stunden zum Schwinden bringe, hingegen Altsalvarsan in einer Dosis von 0,01 pro kg die Spirochäten erst nach 72 Stunden abtöte. Mit anderen Worten: Silbersalvarsan wirkt in einer 2—3 mal kleineren Dosis dreimal so schnell wie Altsalvarsan. Alle Arbeiten, die nach Kolle über Silbersalvarsan erschienen sind, befassen sich mit der spirillociden Wirkung dieses neuen Medikamentes verhältnismäßig wenig, sie besagen im allgemeinen nur, daß nach einer bestimmten Zeit keine Spirochäten mehr gefunden werden konnten[2]). Vergleiche zwischen Alt- und Silbersalvarsan nach dieser Richtung konnte ich bis jetzt in der Literatur nicht finden. Auf Veranlassung von Prof. Dr. Scholtz nahm ich daher in der hiesigen Poliklinik bei einigen hundert Patienten Spirochätenbeobachtungen nach Silber- und Altsalvarsan vor und verglich die Resultate beider Präparate miteinander. In einer kleinen Anzahl von Fällen wurden Untersuchungen auch nach Neosalvarsan und Sublimatsalvarsan nach Linser angestellt. Das Untersuchungsmaterial wurde in allen Fällen nässenden Papeln, bzw. breiten Kondylomen, und Primäraffekten entnommen. Von diesen wurden dann wiederum nur solche Fälle ausgesucht, die unmittelbar vor der Injektion reichlich gut erhaltene Pallidae aufwiesen. Das Körpergewicht wurde bei unseren Patienten nicht berücksichtigt; da dieses bei sämtlichen Fällen nicht geschah, so dürfte aus dieser Unterlassung eine Fehlerquelle für unseren Vergleich nicht entstehen. Da es sich meist um poliklinisch Kranke handelte, welche nicht immer für die Dauer von 3 bis 4 Tagen zur Verfügung standen, so



konnten wir allerdings nicht alle Fälle bis zum Verschwinden der Spirochäten durchbeobachten. Nach Möglichkeit wurde die Beobachtung aber bis zu 3 Tagen ausgedehnt und die Kranken nach 4, 8, 12, 24, 48 und 72 Stunden untersucht und festgestellt, wann die Spirochäten in den einzelnen Fällen verschwunden waren.

Diese Beobachtungen führten wir für drei verschiedene Dosierungen: 0,1—0,15, 0,2—0,25 und 0,3 durch. Ohne auf die Einzelheiten unserer Untersuchungen weiter einzugehen, stellen wir hier nur die Resultate prozentualiter berechnet zusammen, da auf diese Weise der Unterschied zwischen der spirillociden Wirkung der einzelnen Präparate am deutlichsten hervortritt. Für Silbersalvarsan ergab die Berechnung folgendes:

Es waren positiv nach	4	8	12	24	48	72	Stunden
nach einer Dosis v. 0,1—0,15	100 %	96 %	70 %	38 %	30 %	0 %	der Fälle
„ „ „ „ 0,2—0,25	95 %	48 %	17 %	0 %	0 %	0 %	„ „
„ „ „ „ 0,3	95 %	20 %	10 %	0 %	0 %	0 %	„ „

Die Wirkung von Altsalvarsan haben wir in Dosen von 0,1—0,15 nur bei wenigen Kranken verfolgen können, so daß ein prozentualer Vergleich mit der Wirkung von Silbersalvarsan hier nicht möglich ist. Für die Beurteilung beider Präparate ist das aber nicht von großer Bedeutung. Die Werte, die wir bei Altsalvarsan fanden, stellten wir wiederum wie oben zusammen:

2. Altsalvarsan.

Es waren positiv nach	4	8	12	24	48	72	Stunden
bei einer Dosis von 0,2—0,25	96 %	59 %	36 %	31 %	25 %	0 %	der Fälle
„ „ „ „ 0,3	95 %	38 %	30 %	25 %	0 %	0 %	„ „

Am deutlichsten tritt der Unterschied zwischen beiden Präparaten hervor, wenn wir sie in gleich großer Dosierung nebeneinander stellen.

Es waren positiv nach	4	8	12	24	48	72	Stunden
bei einer Dosis von 0,2 bis 0,25 Silbersalvarsan . .	95 %	48 %	17 %	0 %	0 %	0 %	der Fälle
bei einer Dosis von 0,2 bis 0,25 Altsalvarsan . . .	96 %	59 %	36 %	31 %	25 %	0 %	„ „
bei einer Dosis von 0,3 Silbersalvarsan	95 %	20 %	10 %	0 %	0 %	0 %	„ „
bei einer Dosis von 0,3 Altsalvarsan	96 %	58 %	30 %	25 %	0 %	0 %	„ „

Demnach gehen auch beim kranken Menschen nach Silbersalvarsan die Spirochäten schneller zugrunde als nach Altsalvarsan, aber einen so bedeutenden Unterschied wie Kolle ihn im Tierexperiment fand, konnten wir nicht feststellen. Kolle gibt, wie schon gesagt, an, daß



0,004 Silbersalvarsan 3 mal so schnell wirke wie 0,01 Altsalvarsan. Annähernd das gleiche Verhältnis besteht zwischen 0,1—0,15 Silber- und 0,3 Altsalvarsan. Es müßte demnach auch das Verschwinden der Spirochäten 3 mal so schnell vor sich gehen. Daß dies bei unseren Beobachtungen nicht der Fall war, sehen wir am deutlichsten, wenn wir 0,1—0,15 Silber mit 0,3 Alt in unserem obigen Schema zusammenstellen.

Es bleiben positiv nach	4	8	12	24	48	72	Stunden
nach einer Dosis von 0,15 Silbersalvarsan	100 %	96 %	70 %	38 %	30 %	0 %	der Fälle
nach einer Dosis von 0,3 Altsalvarsan	96 %	38 %	30 %	25 %	0 %	0 %	„ „

Da nach unseren Beobachtungsreihen beim Menschen 0,1—0,15 Silber- auch nicht einmal die Wirkung von 0,2—0,25 Altsalvarsan ganz erreicht, so können wir hinsichtlich der spirillociden Wirkung beim Menschen 0,15 Silbersalvarsan gleich 0,2 Altsalvarsan setzen. Mit diesen Resultaten würden sich auch die übrigen Beobachtungen, die wir über Silbersalvarsan anstellten, decken. Es soll hierüber noch später berichtet werden. Einstweilen soll nur gesagt sein, daß unsere Erfolge mit Silbersalvarsan bei gleicher Anwendungsform (Einzelinjektionen) kaum bessere waren als die mit Altsalvarsan. Besonders enttäuscht haben uns die Nachbeobachtungen, die ja bei der Beurteilung eines Antilueticums die Hauptrolle spielen müssen.

Für Neo- und Sublimatsalvarsan sind die Beobachtungen noch nicht abgeschlossen; Neosalvarsan scheint sich von Altsalvarsan kaum zu unterscheiden, während die spirillocide Wirkung des Sublimatsalvarsans etwas größer zu sein scheint. Natürlich alle Präparate auf gleiche Salvarsanmengen berechnet.

Ähnlich wie andere Autoren haben auch wir die Beobachtung gemacht, daß die Spirochäten aus ganz identischen luetischen Efflorescenzen, bei gleicher Dosis, durchaus nicht gleichmäßig verschwinden. Zwar konnten wir bis jetzt einen Fall, wie ihn Fantl[3]) kürzlich schilderte, nicht antreffen; immerhin sahen auch wir einmal nach 0,3 Salvarsan die Spirochäten tagelang nicht aus einer nässenden Papel verschwinden. Fragen wir uns nach dem Grund für diese Verschiedenheit, so finden wir in der Literatur bereits eine Reihe von Antworten vor, und auch bei Silbersalvarsan ist in einigen Veröffentlichungen diese Frage berührt worden. Bruhns und Loewenberg[4]) wollen beobachtet haben, daß nach den Injektionen auftretendes Fieber von Einfluß auf die Spirochäten sei. Nach Ansicht anderer ist die Widerstandsfähigkeit der Spirochäten in Kondylomen eine andere wie die in Primäraffekten. Bei letzteren ist es nach Müller und Groß[5]) wieder von Bedeutung, ob die Lues bei Beginn der Injektionen noch seronegativ oder schon sero-



positiv war. Noch andere Veröffentlichungen besagen, daß die mit Hg. vorbehandelten Fälle widerstandsfähiger gegen Salvarsan wären als diejenigen, die sogleich mit Salvarsan behandelt wurden. Nach Lenzmann[7]) wirken zwei Silbersalvarsaninjektionen von 0,1 in 12stündiger Pause verabfolgt etwas stärker spirillozid als eine Einspritzung von 0,2. Für Altsalvarsan war das schon früher von Scholtz und Kelch[8]) ermittelt worden. Ein weiterer Gesichtspunkt wäre dann dieser, daß das Verschwinden der Spirochäten Hand in Hand mit den Salvarsanausscheidungen im Urin gehe. Alle diese Gesichtspunkte wurden bei unseren Beobachtungen mehr oder weniger ins Auge gefaßt; ein eindeutiges Resultat haben wir bis dahin aber nicht gefunden, glauben jedenfalls aber nicht, daß die obenerwähnten Momente eine wesentliche Rolle spielen. Vielmehr möchten wir annehmen, daß die Vitalität der Spirochäten in den einzelnen Fällen bei Einleiten der Salvarsankur eine verschiedene ist und dies damit erklären, daß schon durch die Immunitätsvorgänge im Körper eine mehr oder minder starke Schädigung der Pallida hervorgerufen wird.

Literatur.

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. 1918, 43 u. 44. — [2]) Galewsky, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, 44. — Hahn, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, 51. — Müller, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, 6. — Tabry, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, 44. — [3]) Dermatol. Wochenschr. 70, Nr. 6. — [4]) Dermatol. Wochenschr. 1920, 6. — [5]) Berl. klin. Wochenschr. 1919, 39. — [6]) Berl. klin. Wochenschr. 1919, 14. — [7]) Dermatol. med. Wochenschr. 1919, 13. — [8]) Arch. f. Dermatol. u. Syph. 123. 1916.



Klinische und experimentelle Carcinomstudien.

Von

Professor Dr. med. et phil. et jur. **Ferdinand Winkler** (Wien).

(Aus dem Laboratorium der niederösterreichischen Landeslehrerakademie in Wien.)

Wird aus frischer Rindermilz unter aseptischen Kautelen durch Behandlung mit physiologischer Kochsalzlösung, welche 20,000 M. E. Radiumemanation enthält, ein Extrakt hergestellt und nach Einengung im Vacuum mit Alkohol gefällt, so erhält man nach Trocknen des Niederschlages eine rotbraune Substanz, die sich im Wasser leicht löst und zu sterilen Injektionen verwendet werden kann. Man kann auch das ähnliche von Th. Landau und Hirsch[1]) bei der Gewinnung ihres Stagnins aus Pferdemilz verwendete Verfahren benützen, nur muß man an Stelle der von ihnen verwendeten 0,91 proz. physiologischen Kochsalzlösung eine radiumemanationhaltige Extraktionsflüssigkeit verwenden.

Spritzt man die konzentrierte Lösung des gewonnenen Milzpulvers in ein Epitheliom, so erfolgt eine Ausstoßung von Geschwulstgewebe, und durch mehrfache Injektionen läßt sich schmerzlos eine Entfernung des ganzen carcinomatösen Gewebes erzielen. Einen ähnlichen überraschenden Heilerfolg erreicht man bei der Behandlung des Ulcus rodens, wenn man das flache Krebsgeschwür mit dem Milzpulver steril verbindet; es erfolgt in wenigen Tagen eine Veränderung der braunroten Farbe, ein Aufhören der Absonderung der für das Krebsgeschwür charakteristischen visciden Flüssigkeit, und es beginnt die Überhäutung.

Bei einer Beurteilung dieser Wirkung muß man einerseits an die Eigenschaften der von Leopold Freund[2]) beschriebenen Radiolymphe denken und sich anderseits an die Arbeiten von Goldscheider und Jacob[3]), welche der Verwendung von Milzextrakts eine energische Hyperleukocytose zuschreiben, sowie an die Mitteilungen von Danilewsky und Selensky[4]) erinnern, die in der Milz eine thermostabile Substanz fanden, welche bei subcutaner Injektion eine erhebliche Steigerung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes veranlaßt.

---

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1904. S. 578.

[2]) Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. **21**, 313.

[3]) Zeitschr. f. klin. Medizin. **25**.

[4]) Arch. f. d. ges. Physiol. 1895, S. 264.



Die immunisierende Wirkung der Milz ist in der experimentellen Geschwulstforschung durch die Arbeiten von Braunstein[1]) und von Apolant[2]) gut bekannt, in der Volksmedizin lebt die Kenntnis von der Wirkung des Milzgewebes auf Krebsgeschwüre seit langem fort, und in bewußt therapeutischer Hinsicht hat Karl Bayer[3]) von ihr Gebrauch gemacht.

Doch ruft diese Behandlung nur eine Reinigung der Krebsgeschwüre und einen Zerfall von Tumorzellen hervor, aber eine Beeinflussung des Carcinomprozesses selbst findet nicht statt. Bessere Resultate erbringt die Verbindung der Milzextraktbehandlung mit der Röntgenbestrahlung. W. I. van Stockum[4]) beschreibt einen Fall, in welchem es sich um ein tiefergreifendes Epitheliom an einem Augenwinkel handelte, und in welchem bereits wiederholt ohne Erfolg Bestrahlungen vorgenommen worden waren; Stockum spritzte in das Epitheliom einige Tropfen Milzextrakt und ließ darauf eine fünf Minuten dauernde Bestrahlung folgen, schon am folgenden Tage war eine Besserung sichtbar, das Epitheliom verschwand langsam und rezidivierte nicht.

Es handelt sich also, wie es scheint, um die Notwendigkeit, sowohl die Tumorzellen durch den Milzextrakt wie auch das Grundgewebe durch die Bestrahlung zu beeinflussen.

Robert Borrmann[5]) hat den Nachweis erbracht, daß sich jedes Hautcarcinom auf einem veränderten bindegewebigen Boden entwickelt. Diese Änderungen setzen sich meist aus zwei Faktoren zusammen, aus der kollagenen Degeneration der Cutis und aus einer Entzündung des subepithelialen Bindegewebes, charakterisiert durch Hyperämie, lymphocytäre Infiltration und Wucherung der fixen Zellen, und Hugo Ribbert[6]) hat den Satz aufgestellt, daß bei der Carcinomentwicklung immer dem Epithelwachstum ein entzündlicher Prozeß im Bindegewebe vorausgeht.

Untersucht man bei einem Carcinom der Haut die weitere Umgebung, so findet man im Bindegewebe, Fettgewebe und Muskelgewebe zerstreut Herdchen, meist von rundlicher Gestalt, die ganz wie Lymphoidfollikel gebaut sind; einzelne von ihnen, die dem Carcinom benachbarten, können nach den Angaben von Hugo Ribbert[7]), Epithel enthalten, andere sind noch frei davon; sie vergrößern sich unter dem Einflusse der in ihnen sich vermehrenden Epithelien, bilden sich

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 45.

[2]) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **18**. 1913.

[3]) Prag. med. Wochenschr. 1910, S. 1.

[4]) Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1858.

[5]) Das Entstehen und Wachstum des Hautcarzinoms. Zeitschr. f. Krebsforsch. **2**, 115. 1904.

[6]) Geschwulstlehre. 1904, S. 555.

[7]) Lehrbuch der pathol. Histologie 1901, II. Aufl., S. 185.



aber zweifellos meist schon, bevor die Krebszellen hineingelangen, wahrscheinlich infolge Durchfließens abnormer, resorbierter Produkte des Krebsstoffwechsels. Zwischen diesen Knötchen und dem primären Carcinom besteht nicht immer ein direkter Zusammenhang, es handelt sich dann um Metastasen; von solchen Gebilden gehen nach Exstirpation des Haupttumors gerne die Rezidiven aus.

Die weitere Metastase erfolgt in die Lymphdrüsen; aber nicht jede Vergrößerung derselben im Stromgebiet eines Carcinoms beruht schon auf dem Vorhandensein des Epithels; denn wie jene Knötchen, so schwellen auch aus den gleichen Ursachen die Lymphdrüsen an; in manchen Fällen spielt auch die entzündungerregende Wirkung von Bakterien und Kokken eine Rolle, die aus exulcerierten Carcinomen aufgenommen worden sind. Das Epithel gelangt zunächst in die Randsinus der Drüse, wo aber die einzelnen Epithelzellen anfänglich schwer aufzufinden sind; hier vermehrt es sich, bildet Haufen und Stränge und dringt auf den Lymphbahnen, also zunächst mit Umgebung der Follikel, ins Innere des Organes vor. In diesem Stadium sieht man oft die peripheren Sinus in regelmäßiger Weise durch Epithelzellen ausgefüllt, welche kranzförmig oder halbmondförmig die Follikel umgeben. Auch in der Kapsel der Drüse bemerkt man nicht selten epitheliale Alveolen, entsprechend einer Wucherung in den Lymphgefäßen, in welchen die Krebszellen metastasiert wurden. Weiterhin durchwächst und verdrängt nun das Carcinom das ganze Drüsengewebe, also auch die Follikel, von denen aber kleinere Reste oft lange nachweisbar sind. Nur ein Teil der reticulären Substanz, welche sich gleichzeitig beträchtlich zu verdicken pflegt, bleibt erhalten. Die Lymphdrüse bildet sich also ganz in ein Carcinom mit derbfaserigem Stroma aus.

Die von Ribbert beschriebenen Knötchen sind offenbar identisch mit den kleinen Zellanhäufungen, die vor nahezu vierzig Jahren von Karl Gussenbauer[1]) als kleinste Lymphdrüsensencarcinome beschrieben wurden, und auf die Karl Bayer[2]) neuerdings die Aufmerksamkeit gelenkt hat.

Bei Mammacarcinom fand Bayer im supraclaviculären Fettgewebe, das zentralwärts von den carcinomatös erkrankten Lymphdrüsen an der Gefäßscheide liegt, regelmäßig kleinste Knötchen, die z. T. gar nicht den Eindruck von Lymphdrüsen machen und um eine meist rundliche Anhäufung von Geschwulstzellen mit umgebenden reichlichen Gefäßen eine sehr dichte Leukocyteninfiltration zeigen, die sich nicht selten als ein junges adenoides retikuläres, mit Leukocyten vollgestopftes Gewebe erkennen läßt, teilweise mit Andeutungen einer Abkapselung, so daß er die Bildung von adenoidem Gewebe um die

[1]) Zeitschr. f. Heilkunde. **2.** 1886.
[2]) Prag. med. Wochenschr. **35**, 1. 1910.

Geschwulstzellen herum annimmt; da diese Knötchen nur in Begleitung schwer destruktiver Vorgänge in den regionären Lymphdrüsen vorkommten, so glaubt er, daß es sich dabei um eine Neuschaffung des durch die Erkrankung verloren gegangenen Lymphgewebes handelt.

Gussenbauer gibt an, daß in der Umgebung von Carcinomen die regionären Lymphdrüsen vor ihrer krebsigen Infiltration häufig anschwellen und daß sich diese Anschwellungen wieder zurückbilden können. Die Lymphdrüsen seien also imstande, eine gewisse Menge von Geschwulstgift zu vernichten, und erst wenn immer neues Geschwulstgift nachgeschoben werde, versage allmählich dieser Schutz, und die Lymphdrüsen würden selbst zu Geschwülsten. Bayer sah bei seinen Untersuchungen über Regeneration und Neubildung von Lymphdrüsen, daß in Follikeln, in welche nur wenig Krebszellen eingedrungen waren, diese von einem dichten Lymphzellenwall umschlossen werden und zugrunde gehen.

Die merkwürdige Tatsache, die schon Gussenbauer auffiel, daß die Zellen der carcinombenachbarten Lymphdrüsen größer sind als die Zellen der normalen Lymphdrüsen, erklärt sich wohl durch die Aufnahme von Stoffwechselprodukten aus den zerfallenen Krebszellen. In diesem Sinne spricht auch Bayer von einem höchstaktiven Verhalten des adenoiden Gewebes, und er beschreibt, daß die Lymphzellen oft so dicht stehen, daß man vom Grundgewebe nichts unterscheiden kann. An Schnitten, an welchen die Geschwulstmasse wie ein zentraler Zapfen in den Follikel hineinragt, sah er die Lymphocyten als eine dunkel gefärbte Randzone rings um die blasser gefärbte locker gefügte Geschwulstzellenpartei liegen.

Die Lymphdrüsenschwellungen sind eine regelmäßige Erscheinung auch bei Tumormäusen, und es finden sich sowohl bei dem Sitz des Tumors am Rücken wie auch bei dessen Sitz in der Mammagegend sowohl die axillaren wie die inguinalen Lymphdrüsen der betreffenden Seite geschwellt. Die carcinomatöse Erkrankung der Lymphdrüsen bei Tumormäusen ist sehr selten; so fand R. Lurje[1]) unter 350 Tumormäusen nur zweimal ein Vordringen der Geschwulst per continuitatem in die Lymphdrüsen der Leistenbeugen, und Metastasen in den axillaren und inguinalen Lymphdrüsen scheinen überhaupt nicht beschrieben worden zu sein.

Werden diese Lymphdrüsen exstirpiert und in der gleichen Art, wie es bei der Übertragung von Tumoren zu geschehen pflegt, die Gewebsstücke — selbstverständlich unter Ausschluß jeglichen Tumormateriales — zu einem Brei verrieben und an frische Mäuse verimpft, so entsteht bei diesen Impftieren eine Geschwulst, welche sich histolo-

[1]) Dissert. Petersburg 1911, cit. bei Ulesko-Stroganowa. Zeitschr. f. Krebsforsch. **12**, 591. 1913.



gisch als analog dem wirklichen Tumor erweist. Den gleichen Erfolg erzielt man bei Übertragung der axillaren und inguinalen Lymphdrüsen bei Tumorratten, und das Resultat der Impfung hängt nicht davon ab, ob der Tumor carcinomatöser oder sarkomatöser Natur ist; ebensowenig davon, ob nur inguinale oder nur axillare Lymphdrüsen oder beide gleichzeitig verwendet werden.

Gegenüber der Verimpfung von Tumormaterial fällt aber ein wichtiger Umstand auf. Die Zeitdauer bis zum Auftreten des Impftumors ist bei der Übertragung von Lymphdrüsenmaterial viel größer als bei der Überimpfung von Tumorgewebe; in Kontrollversuchen zeigt sich, daß nicht selten, statt einer bis zwei Wochen, drei Wochen bis zum Auftreten der Impfknoten vergehen.

Aus dieser Beobachtung ergibt sich, daß die Übertragbarkeit des Tumors nicht an das Geschwulstgewebe gebunden ist, sondern daß auch die benachbarten Drüsen das Infektionsmaterial enthalten; dabei zeigt die Beobachtung, daß in den Drüsen wenige Tumorzellen vorhanden sind, und daß diese sogar von den Lymphdrüsenzellen wie umschlossen sind.

Die Vorstellung, daß das Vorhandensein von Tumorzellen in der Lymphdrüse für die Übertragung des Tumors allein in Betracht komme, ist indes durch die geglückte Übertragung von Tumoren mittels zellfreien, filtrierten Geschwulstextrakts unhaltbar geworden; Haaland, Peyton, Rous[1]) und Wasielewski[2]) haben gezeigt, daß zur Übertragung von Tumorgewebe nicht die Zellen selbst nötig sind. Und so kann man sich vorstellen, daß die Lymphdrüsen im tumorkranken Tiere toxische Substanzen führen, die bei der Übertragung einen Wachstumsreiz ausüben, ohne daß ein infektiöses, belebtes Material vorhanden wäre, wenn es sich auch bei den Peyton-Rous'schen Tumoren um ein lebendes filtrierbares Virus handeln dürfte.

Es gelingt nun leicht, das Lymphdrüsengewebe derart zu beeinflussen, daß die Übertragung von Tumoren nicht mehr erfolgt; es genügt, den Lymphdrüsenbrei durch einen Zeitraum von 25—30 Minuten den Einwirkungen einer mittelweichen Röntgenröhre auszusetzen; geringere Bestrahlungszeiten scheinen nicht hinzureichen. Bei diesen Versuchen ist die Kontrolle sehr leicht, indem man eine kleine Menge des Lymphdrüsenbreies absondert und unbestrahlt läßt; auf diese Weise hat man die Möglichkeit, bestrahlte und unbestrahlte Lymphdrüsen zu verwenden und sich zu überzeugen, daß nur die unbestrahlten Drüsen die Überimpfbarkeit aufweisen. Die Übertragung gelingt auch nicht, wenn man gleichzeitig mit dem unbestrahlten Lymphdrüsenbrei bestrahltes

[1]) A sarcoma of the fowl, transmissible by an agent separable from the tumor cells J. of exp. med. **13**. 1911.

[2]) Cit. bei Werner, Bösartige Geschwülste. Kraus-Brugsches Sammelwerk. **2**.



Milzpulver einbringt; es ist dies um so wichtiger, als nach Wasiliewski und Hirschfeld[1]) auch langdauernde Röntgen- und Radiumbestrahlungen der Tumorzellen selbst nicht imstande sind, die Impfausbeute wesentlich zu beeinflussen.

Dieses Ergebnis führt naturgemäß zu einem anderen Versuche, bei welchem das Tumortier selbst bestrahlt wird; dabei genügt aber eine einzige Bestrahlung nicht; es müssen mehrere Bestrahlungen an aufeinanderfolgenden Tagen gemacht werden; in den meisten Fällen habe ich durch 6 Tage hintereinander durch je vier Minuten bestrahlt. Der Rückgang des Tumors selbst trat dabei übrigens nicht ein, wenn auch die Tiere abmagerten und einzelne eingingen. Die Drüsen selbst wiesen auch keine Veränderung gegenüber den Lymphdrüsen unbestrahlter Tiere auf; aber die aus bestrahlten Tumortieren exstirpierten Lymphdrüsen hatten ihre Transplantierbarkeit verloren.

Wenn der bestrahlte Lymphdrüsenbrei bei Tumortieren in die Geschwulst eingespritzt wurde, entstanden ausgedehnte Nekrosen; wurde der Brei subcutan, vom Tumor entfernt, eingespritzt, so veranlaßte er Rückbildungserscheinungen in der Geschwulst, ja bei einigen Tieren kam es zu vollständigem Verschwinden des Tumors. Einen ähnlichen Weg war Stockum bei der Behandlung der chirurgischen Tuberkulose gegangen; er hatte sich überzeugt, daß ein Meerschweinchen, das mit Tuberkelbacillen infiziert war und eine subcutane Implantation einer artgleichen Milz erhalten hatte, nach einigen Röntgenbestrahlungen mit der Gesamtbestrahlungsdauer von einer Stunde tuberkulosefrei wurde. Bei drei Patienten mit chirurgischer Tuberkulose brachte er ebenfalls eine ziemlich große Menge frischer Rindermilz unter die Bauchhaut, setzte die kranken Stellen während einiger Minuten der Einwirkung der Röntgenstrahlen aus und erhielt einen überraschend schnellen und bleibenden Erfolg, so daß er meint, es sei gewesen, als ob mit einem Male sämtliche Bacillen getötet wären. In weiterer Folge behandelte er einige mit Tuberkelbacillen infizierte Meerschweinchen subcutan mit der Milz eines gesunden Meerschweinchens, die vorher durch einige Zeit der Wirkung der Röntgenstrahlen ausgesetzt war, und es gelang nun, auf diese Weise die Tiere zu heilen.

Stockum überzeugte sich davon, daß durch Bestrahlung in der Milz ein Stoff erzeugt wird, der bei Tuberkulose heilend wirkt, und daß ein Wasserstoffsuperoxyd haltender Extrakt des bestrahlten Milzgewebes dieselbe heilende Wirkung hervorruft. Er hatte also drei Methoden zur Behandlung zur Verfügung, die subcutane Einführung des mit Wasserstoffsuperoxyd versetzten Milzgewebes mit nachheriger Bestrahlung des Kranken, weiter die subcutane Einführung des bestrahlten

[1]) Zur biologischen Untersuchung von Tumorzellen. Münch. med. Wochenschrift. 1910, Nr. 22.



und mit Wasserstoffsuperoxyd versetzten Milzgewebes, und endlich die mehrmalige Injektion eines wässerig-alkoholischen Extraktes aus der bestrahlten Milz.

Es gelingt somit, wie sich aus meinen Untersuchungen und aus den Mitteilungen von Stockum ergibt, durch die Bestrahlung von adenoidem Gewebe gewisse Stoffe frei zu machen, welche auf Zellinfektionen und auf Bakterieninfektionen einen sicheren Einfluß üben.

Zum Unterschied von der Bestrahlung des Tumorbreies selbst, welche in Übereinstimmung mit den Versuchen von Wasiliewsky und Hirschfeld keinerlei Hemmung auf die Übertragbarkeit des Geschwulstgewebes ausübt, sind die Tumoren, welche durch die Einspritzung bestrahlten Lymphdrüsenbreies nekrotisch geworden waren, nicht mehr transplantierbar, während spontan nekrotisch gewordenes Tumorgewebe, wie auch Contamin[1]) und H. Rapp[2]) gefunden haben, sich hinsichtlich der Transplantierbarkeit von unverändertem Tumormaterial nicht unterscheidet.

Während ferner die Tumoren von Tieren, die sechs Tage hintereinander und durch je vier Minuten der Einwirkung der Röntgenstrahlung ausgesetzt waren, in ihrer Transplantierbarkeit keine Einbuße erlitten hatten, waren die Tumoren durch Verreiben mit dem bestrahlten Lymphdrüsenbrei in ihrer Übertragbarkeit geschädigt.

Es waren also in den Lymphdrüsen durch Röntgenstrahlen Schutz- und Heilstoffe entstanden, welche einerseits in praeventiver Weise und anderseits in kurativer Weise ihre Wirkung übten.

Derartige, durch Röntgenstrahlung in Lymphdrüsengebiete entstandene Schutz- und Heilstoffe können wir uns nun in größerer Menge durch längere Bestrahlung kleinerer Tiere, besonders von Kaninchen, verschaffen.

Die Bestrahlung erfolgt in der Weise, daß man die Milzgegend der Tiere täglich durch 2—3 Stunden bei 7—8 Benoist Härte, und bei Schutz der Haut durch ein Aluminiumfilter, der Einwirkung des Röntgenlichts aussetzt, unter steter Kontrolle von Gewicht und Allgemeinbefinden, indem bei abnehmendem Gewichte in Schonungstag eingeschaltet wird. Es zeigt sich, daß die Leukocytenzahl der Tiere schon nach fünftägiger, je zwei Stunden durchgeführter Bestrahlung auf die Hälfte herabsank, und daß sie sich nach Aufhören der Bestrahlung durch 2—3 Wochen auf diesem verminderten Niveau hielt.

Doch konnte in dem Blutserum der bestrahlten Tiere kein Leukocidin nachgewiesen werden. Weder das Verfahren von Neisser und Wechsberg[3]), noch die Aleuronatprobe konnten eine schädigende

[1]) Le cancer expérimental. Paris, Masson 1910.

[2]) Was beeinflußt die Übertragsbarkeit von Mäusetumoren? Zeitschr. f. Krebsforsch. **12**, 503. 1913.

[3]) Zeitschr. f. Hyg. **36**, 330.



Wirkung des Serums auf Leukocyten nachweisen. Die Aleuronatprobe wurde in der Weise ausgeführt, daß eine bestimmte Menge eines Kaninchen-Aleuronatexsudats mit fallenden Mengen des Serums versetzt, die Mischung durch 24 Stunden im Thermostat bei 37° belassen und mit einem normalen Kontrollserum unter dem Mikroskop verglichen wurde; die Serumportionen, die in verschiedenen Zeiten nach Abschluß der Bestrahlung entnommen wurden, erwiesen sich gleichmäßig als nicht leukocid.

Die so durch 50 Stunden bestrahlten Kaninchen — jede Bestrahlung dauerte zwei bis drei Stunden, mit kurzen Unterbrechungen — wurden 8 Tage nach der letzten Bestrahlung durch Entbluten getötet, worauf die nach dem Gesetze von Bergonié und Tribondeau am meisten von den Röntgenstrahlen beeinflußten Organe wie Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen und Thymousdrüse, sowie die nach den Versuchen von Decastello[2]) für Röntgenstrahlen sehr empfindliche, mit chromainem Gewebe ausgestatteten Organe wie die Nebennieren, steril aus dem Körper entfernt und zu Brei verrieben werden; dieser Brei bleibt nun mit dem steril gewonnenen Serum bei niederer Temperatur unter häufigem Umschütteln durch 24 Stunden stehen, wird dann auf ein steriles Filter gebracht und schließlich ausgepreßt. Die durch das Filter gehende Flüssigkeit wird mit dem Preß-Safte vereinigt, so daß das resultierende Material die Stoffe des Blutserums, sowie die aus den Organen stammenden Stoffe gelöst enthält. Um diesen Preß-Saft noch anzureichern, werden die lymphgewebeführenden Organe anderer durch längere Zeit bestrahlten Tiere mit der gewonnenen Flüssigkeit extrahiert, indem diese Organe in breiiger Beschaffenheit mit dem Preß-Safte in Verbindung gebracht, durch 24 Stunden unter Kälteeinwirkung belassen und schließlich noch einmal steril ausgepreßt werden. Zur Konservierung wird der Flüssigkeit $^1/_2$% Phenol zugesetzt.

Die erhaltene Flüssigkeit gibt nun gegenüber dem Carcinomeiweiß die Abderhaldensche Reaktion und besitzt die Eigentümlichkeit, daß das Blutserum von damit intravenös behandelten Tieren, welches vorher die Abderhaldensche Reaktion nicht gab, einen Tag nach der Injektion die Reaktion gibt.

Das gleiche Resultat erzielt man durch Bestrahlung der Tiere mit Radium und mit Thorium, sowie durch intravenöse Einspritzungen von hochwertigen Radiumemanationslösungen. Die Kaninchen werden in einem Käfig, der in seinem Firste eine Radiumkapsel mit 20 Milligrammen Radium trägt, oder in einem Käfig in einem mit Radiumemanation gefüllten Raum durch etwa 3 Wochen gehalten; werden sie länger der Radiumwirkung ausgesetzt, so gehen sie unter den Erscheinungen der Kachexie ein. Werden die Tiere rechtzeitig getötet, ihre aseptisch

[2]) Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 20.



entnommenen Organe durch etwa 4 Tage unter steter Eiskühlung der Radiumstrahlung ausgesetzt und die Extraktion der Gewebe mit steriler radiumemanationshaltiger physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen, so erhält man ein Präparat, das sich biologisch wie das durch Röntgenbestrahlung erhaltene Präparat verhält. Man kann übrigens beide Verfahren kombinieren, indem man aseptisch aus dem Tierkörper entnommene Organe unter Eiskühlung der Radiumstrahlung unterwirft, die dabei entstehenden Zerfallsprodukte mittels des in gleicher Weise bestrahlten Serums aufnimmt, das so behandelte Serum lebenden Tieren in ansteigenden Dosen intravenös einspritzt und diese Tiere dann der Röntgenbestrahlung unterzieht. In einer anderen Versuchserie wurde die aseptisch exstirpierte Milz eines Kaninchens mit erwärmter physiologischer Kochsalzlösung nach Art der überlebenden Organe durchspült und während der Durchspülungszeit durch 6 Stunden mit Röntgenlicht behandelt; die bestrahlte Milz wurde mit sterilen Instrumenten zerkleinert und in einen feinen Brei verwandelt, der mit der vierfachen Gewichtsmenge bestrahlten Serums oder radiumemanationshaltiger physiologischer Kochsalzlösung durch zwei Tage unter Eiskühlung stehen blieb; die so erhaltene Flüssigkeit wurde in Intervallen von je einer Woche in steigender Menge einem größeren Kaninchen intravenös eingespritzt, nach Ablauf eines Turnus von 4 Injektionen wurde das Tier getötet, und seine Organe wurden mit dem Serum in der oben beschriebenen Art verarbeitet.

Die chem. Fabrik E. Merck in Darmstadt hat über meine Bitte in entgegenkommendster Weise, für die ich besonders dankbar bin, eine größere Zahl von Hammeln durch einige Zeit — etwa 25 bis 50 Stunden Gesamtbestrahlung — der Röntgenstrahlung ausgesetzt, zwei Wochen nach der letzten Bestrahlung die Tiere durch Entbluten getötet und ihre Organe nach dem oben beschriebenen Verfahren verarbeitet; dem gewonnenen Präparat wurde der Name „Röntgenin" gegeben.

Das erhaltene Präparat kann mit Erfolg bei der Serumdiagnostik der Lues an Stelle des Luesantigens verwendet werden; es ist dies um soleichter verständlich, als Wassermann und Citron[1]) zeigten, daß die Abbauprodukte von Eiweiß und das Glykogen mit normalem Serum eine Komplementbindung geben können, und Weygandt[2]) bei luetischem Serum mit einem Extrakt aus normaler Milz eine positive Reaktion erhielt. Übrigens wissen wir aus den Arbeiten von Landsteiner, Müller und Poetzl, daß sich aus verschiedenen normalen Organen Extrakte gewinnen lassen, welche mit Luesserum eine Komplementbindungsreaktion geben.

Das Blut der durch längere Zeit bestrahlten Tiere enthält keine

[1]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 4. 1907.

[2]) Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 1557.



Bakteriolysine; dies wurde auch von Merck an mehreren Tieren festgestellt; so an einem Kaninchen, welches durch 30 Stunden bestrahlt werden war, und bei dem 14 Tage nach der letzten Bestrahlung Blut entnommen wurde, ferner an einem Tiere, bei dem die Gesamtdauer der Bestrahlung 46 Stunden gedauert hatte und die Blutentnahme zwei Tage nach der letzten Bestrahlung vorgenommen wurde. Dieser Versuch wurde mit Rücksicht auf die Feststellung von Schütze durchgeführt, der mitteilte[1]), daß unter dem Einflusse von Radiumstrahlen der Verlauf der nach Einführung von Bakterien auftretenden Antikörperbildung (Agglutinine) zuweilen stärker ist als ohne Radiumbestrahlungen. Die entsprechenden Versuche wurden nicht bloß mit dem Serum nichtbestrahlter Tiere, sondern auch mit dem Serum radiumbestrahlter Tiere vorgenommen.

Die tödliche Dosis eines mit 1/2% Phenol konservierten Serums für eine weiße Maus liegt über 0,5 ccm. Die krankmachende Dosis liegt aber weit tiefer; schon nach 0,3 ccm Serum zeigen die Tiere sofort nach der Injektion ein starkes Zittern, und auf 0,4 ccm Serum starke Krämpfe; der Tod des Tieres tritt aber auch bei 0,5 ccm Serum nicht ein, erst bei höheren Dosen erfolgt der Tod des Tieres, der vielleicht auch dem Phenolgehalte — bei 0,5 ccm beträgt die Phenoldosis 0,0025 — zuzuschreiben ist.

Gravide Tieren abortieren bei Einspritzung von 0,5 ccm regelmäßig, während ein aus unbestrahlten Tieren gewonnenes Präparat, das in gleicher Weise hergestellt wurde, diese Wirkung nicht übt; die abortushervorrufende Eigenschaft tritt auch bei größeren Tieren, wie Kaninchen und Meerschweinchen, freilich erst bei größeren Dosen ein.

In chemischer Beziehung ist es wichtig, hervorzuheben, daß das Röntgenin trotz der Art seiner Herstellung aus zerfallendem Gewebe kein Cholin enthält. Nach der Methode von Benjamin, Reuss und Sluka[2]) untersucht, enthält das Blut intensiv bestrahlter Versuchstiere erhebliche Mengen von Cholin, welches gleichzeitig mit dem Leukocytenzerfall auftritt und durch den Zerfall der Phosphatide entsteht. Das Freisein des Röntgenins von Cholin ist deshalb um so auffallender, als seine Wirkung vielfach mit dem von Richard Werner[3]) in die Therapie eingeführten Enzytol, dem borsauren Cholin, übereinstimmt. In biologischer Hinsicht soll hervorgehoben werden, daß das ohne Radiumbestrahlung hergestellte Präparate nicht radioaktiv ist, aber ebenso wie das nach Wermel[4]) mit Röntgenstrahlen vorbehandelte Blut eine geringe Photo-

[1]) Med. Klinik 1911, S. 1729.

[2]) Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 26.

[3]) Bruns Beiträge. **152**, 162.

[4]) Über die Eigenschaften des Bluts nach Einwirkung der Röntgenstrahlung. Münch. med. Wochenschr. **61**. 1914.

aktivität zeigt, und daß ihm neben den verdauenden Wirkungen auf die Jochmannsche Serumplatte auch verdauende Wirkung auf die epithelialen Anteile der Haare zukommen; man kann dies am leichtesten dadurch feststellen, daß man Haare im Reagensglase durch zwei Tage bei Bruttemperatur der Einwirkung des Präparates aussetzt; es tritt eine Zerstörung der epithelialen Anteile der Wurzelscheide ein; bei längerer Einwirkung werden auch andere Abschnitte des Haares aufgelöst. Auch die Retezellen und die ihnen verwandten, nicht verhornenden Zellen der Coriumcarcinome werden zerstört; dagegen löst es die verhornten Zellen und die Zellen von Schleimhautcarcinomen nicht auf, während normales Kaninchenserum diese Zellen[1]) zur Lösung bringt. Dementsprechend fehlt in dem phenolfreien Röntgenin die einen regelmäßigen Bestandteil des normalen Kaninchenserums bildende von Ernst Freund als Serumsäure bezeichnete hohe Fettsäure. Von großer Wichtigkeit ist, daß es die Genitalzellen zur Atrophie bringt und sowohl auf Hoden wie auf Ovarien deletär einwirkt, analog der Wirkung von Röntgenstrahlen[2]).

Es ist sehr interessant, daß dem Präparat blutstillende Eigenschaften zukommen, sowohl bei lokaler Einwirkung als bei auch subcutaner und intraglutäaler Injektion. Diese Eigenschaft, die auf einer Vermehrung der Gerinnbarkeit des Blutes beruhen dürfte, steht im Einklange mit den Beobachtungen von Hofmeister und Conradi[3]), welche vielen auf autolytischem Wege gewonnenen Organsäften einen Einfluß auf die Blutgerinnung zuschreiben, und mit den Mitteilungen von Th. Landau und Hirsch[4]), welche bei der Injektion des Stagnins, einem durch Extraktion von Pferdemilz mit Kochsalzlösung bereiteten Präparate, das Aufhören von Menorrhagien und von Uterusblutungen bei Myom und bei entzündlichen Prozessen beobachteten. Diese Vermehrung der Blutgerinnung dürfte auch die Entstehung von anaphylaktischen Erscheinungen hindern, bei denen es sich, analog der Vergiftung mit Pepton, um eine Herabsetzung der Blutgerinnbarkeit handelt.

Mit der Vermehrung der Blutgerinnbarkeit dürfte auch die günstige Wirkung zusammenhängen, welche das aus bestrahlten Organen bereitete Extrakt bei lokalen Injektionen in Haemorrhoidalknoten hervorruft. Auch die Injektion bei Varices hat günstige Resultate ergeben; doch ist dabei mit Rücksicht auf die vermehrte Blutgerinnung eine entsprechende Vorsicht nötig; im allgemeinen sind intravenöse Injektionen des Röntgenins kaum anzuraten.

Bei einer sehr großen Anzahl von Versuchen, sowohl bei Tieren

---

[1]) Kraus und Ishiwara. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 16.
[2]) Vgl. Simmonds, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr.. 14, 1909.
[3]) Beitr. z. physiol. u. pathol. Chemie. 1.
[4]) Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 578.

wie bei Menschen, wurden niemals Erscheinungen von Anaphylaxie gesehen; beim Menschen wurden die Injektionen subcutan oder intraglutaeal gegeben; manchmal riefen die subcutanen Injektionen eine am ersten, spätestens am zweiten Tage auftretende Urticaria hervor, die wohl in die Gruppe der normalzeitigen Serumkrankheit des Menschen zu rechnen ist, da manche Sera beim Menschen ohne Inkubationszeit eine primäre Reaktion auslösen, die nach R. Doerr[1]) durch thermolabile Substanzen bedingt ist. Die Urticaria blieb auch aus, als das Serum auf 52° erhitzt war. Bier[2]) hat bei seinen Versuchen über Behandlung von Neoplasmen mit artfremdem Blut nach Einspritzung von Schweineblut regelmäßig an den Injektionsstellen Entzündungserscheinungen gesehen. Von größeren Tieren, z. B. bei Hammeln, wurden auch mehrmals wiederholte intravenöse Injektionen von 3 bis 5 ccm anstandslos vertragen. Das Fehlen der anaphylaktischen Erscheinungen ist um so auffallender als Wolff-Eisner[3]) gerade bei der Einspritzung von Zerreibungen jener Organe, aus denen das Serum bestrahlter Tiere hergestellt wird, nämlich Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen, schwere anaphylaktische Zufälle beobachtete. Das Fehlen der Anaphylaxie hängt vielleicht, wie oben bemerkt, mit der Vermehrung der Gerinnungsfähigkeit zusammen, welche unter dem Einflusse des Röntgenins erfolgt; denn Biedl und Kraus[4]) haben im anaphylaktischen Schock eine Abnahme der Gerinnungsfähigkeit des Blutes gesehen. Eine gewisse Analogie besteht übrigens darin, daß bei röntgenbestrahlten Tieren infolge der Schädigungen des Lymphdrüsengewebes die Produktion der anaphylaktischen Antikörper geschädigt oder ganz unterdrückt wird, wie Heinrich[5]) nachgewiesen hat.

Die Verwendung des Röntgenins bei Carcinomen deckt sich z. T. mit einem Vorschlage von Hugo Ribbert[6]), daß man versuchen solle, in primäre oder in leicht zugängliche metastatische Carcinome zerriebenes Lymphdrüsengewebe oder aus ihm hergestellte Extrakte reichlich einzuspritzen und eine möglichst weitgehende Durchtränkung zu erzielen, also alles Epithel mit den Zellprodukten in ausreichende Berührung zu bringen; dann könnte man weiterhin dazu übergehen, die Flüssigkeiten auch intravasculär zu injizieren, so daß sie vom Blute aus auf die nicht direkt erreichbaren Carcinome einwirken. Er stützt seinen Vorschlag auf die histologische Untersuchung eines metasta-

[1]) Die Anaphylaxie. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforsch. 2, 856.

[2]) Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 1162.

[3]) Zeitschr. f. Bakteriol. 1904. — Berl. klin. Wochenschr. 1904.

[4]) Experim. Studien über Anaphylaxie. Wien. klin. Wochenschr. 1909, 363.

[5]) Heilungsvorgänge im Carcinom, nebst einer Anregung zu seiner Behandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 10.

[6]) Zentralbl. f. Bakt. 70, 421. 1913.

tischen, walnußgroßen Krebsknotens, der sich am Halse nach primärem Lippenkrebs, wahrscheinlich in einer Lymphdrüse, entwickelt hatte, und in welchem der größte Teil des Carcinoms zugrunde gegangen war. Die Krebsalveolen waren dabei von einer breiten Zone dichtzellig infiltrierten Granulationsgewebes umgeben. Der völlige Zerfall des abgestorbenen Krebsepithels, die Riesenzellanhäufungen und die später erfolgende narbige Umrandung des Granulationsgewebes deutet Ribbert als sekundäre Erscheinungen, die sich erst an das primäre Absterben des Epithels anschließen; dieses primäre Zugrundegehen erfolgt dadurch, daß die Zellen des Granulationsgewebes, vor allem die Lymphocyten, in das Gewebe eindringen und dessen Einzelelemente auseinander drängen; durch das Eindringen des zelligen Gewebes in das lebende Epithel kommt es zum Untergange der jungen, am Rande der Krebshaufen befindlichen und sonst die Ausbreitung des Tumors besorgenden Zellen. Wenn eine Krebsheilung zustande kommen soll, so müssen — wie Ribbert auseinandersetzt — eben diese jungen, lebenskräftigen Elemente abgetötet werden; sieht man nun, daß das Epithel in der Granulationszone vernichtet wird, so müsse man annehmen, daß der Einfluß dieses neugebildeten Gewebes den Untergang der Epithelzellen bewirkt. Die eigentliche, schädigende Wirkung schreibt Ribbert den Lymphocyten zu, die sich hier so ungewöhnlich reich ansammeln, und in deren Auftreten in dem Bindegewebe man immer gerne eine Abwehrvorrichtung hat sehen wollen. Ribbert nimmt an, daß bei einem Zerfalle der Randzellen sich Stoffe freimachen, welche für die Epithelien nachteilig sind, und vertritt die Vorstellung, daß der Untergang des Epithelhaufens durch toxische Einflüsse bedingt ist.

Von einer ähnlichen Überlegung ausgehend, wollte Karl Bayer[1]) die toxische Wirkung, welche das adenoide Gewebe auf Geschwulstzellen ausübt, in der Weise ausnützen, daß er lebenswarme Kaninchenmilz oder Rindermilz, sowie die aus der Milz ausgedrückte Pulpamasse auf Carcinome auflegte; innerhalb von 24 Stunden war die Milzpulpa ganz geschwunden, und nach mehrfach wiederholten Applikationen des Milzgewebes erwies sich bei der Probeexcision das Gewebe mit Leukocyten förmlich überschwemmt, so daß stellenweise das eine Bild Entzündung entstand. Es ist von großem Interesse, daß die von Bayer ausgeführten Kontrollversuche mit einem aus Milzgewebe hergestellten Nucleinpulver negativ ausfielen. Zur Erklärung dieser Wirkung bezieht sich Bayer auf die auffallende Tatsache, daß die Milz nur sehr spät an Krebsmetastasen erkrankt und oft bei ausgebreiteten Carcinomen des Intestinaltraktes das einzige von Metastasen verschonte innere Organ ist, und er faßt die Milz als eine förmlich krebsimmune Drüse der

[1]) Prag. med. Wochenschr. 1910, S. 3.

32*



adenoiden Gruppe auf; ebenso führt Th. Landau[1]) das Freibleiben der Milz von Carcinommetastasen auf eine spezifische Funktion der Milz zurück.

Die histiotrope Wirkung des aus bestrahlten Tieren hergestellten Röntgenins zeigt sich nicht blos im Reagensglasversuche, sie erweist sich auch im Tierkörper und beim Versuch an Menschen. Spritzt man in die Milz eines gesunden Tieres 1 ccm Röntgenin ein, so erfolgt eine nekrotische Erweichung an der Injektionsstelle, während ein in gleicher Weise aus Organen unbestrahlter Tiere hergestelltes Kontrollserum keine Einwirkung auf die Milzzellen zeigt. Noch deutlicher zeigte sich die zellzerstörende Wirkung bei einem Falle von Leukämie, bei dem drei Tage ante mortem 1 ccm Serum in die unmittelbar unter der Hautdecke tastbare, weit über den Nabel reichende Milz eingespritzt wurde. In obductione erwies sich, daß die Milz an der Injektionsstelle in weitem Umfang in eine weiße Masse verwandelt war, die unter dem Mikroskop nur geringe Andeutungen der früheren Struktur erkennen ließ. Auch bei Strumen läßt sich die zellzerstörende Wirkung feststellen; bei Hunden, bei denen Struma verhältnismäßig häufig vorkommt, gelingt es regelmäßig, durch Injektionen des Serums in das Gewebe der Struma wesentliche Verkleinerungen zu erzielen, und beim Menschen habe ich zu wiederholten Malen nach wenigen Injektionen in das Gewebe der Struma bei Basedowscher Krankheit und der Struma parenchymatosa ein erhebliches Zurückgehen der Schilddrüsengeschwulst gesehen. Eine leicht kontrollierbare Verwendung bietet übrigens auch die Leucoplacia oris, bei welcher wenige submuköse Injektionen eine Beeinflussung des sonst so hartnäckigen Krankheitsbildes veranlassen.

Daß die zerstörende Wirkung auf das Gewebe bei experimentellen Mäusetumoren durch Injektionen des Serums nicht ausbleibt, ist um so leichter verständlich, als spontane Erweichungen im Tumorgewebe bei Mäusen sehr häufig vorkommen. Die zellzerstörende Wirkung zeigt sich aber auch bei Injektionen in leukämische Lymphdrüsenpakete und bei Einspritzungen in die Efflorescenzen von Hautsarkom. Ein sehr lehrreiches Objekt zum Studium der Eigenschaften des Serums geben die Lymphome des Halses ab, welche bei Kindern auftreten und auch bei Erwachsenen während des Krieges in auffallender Häufigkeit im Stellungskrieg zu beobachten waren. Die Injektionen in die Lymphome rufen prompt Erweichungen und fieberlose Exfoliationen der erweichten Masse hervor. Auch weiche Warzen sowie Naevi werden durch das Serum infolge seiner zellzerstörenden Wirkung günstig beeinflußt; ebenso gute Resultate erzielt man infolge der Vernichtung der Retezellen bei der Behandlung der Psoriasis. Die auffallenden Erfolge, welche die lokale Therapie von Tuber-

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 577.

kulomen und von Lupus vulgaris mit dem Serum gibt, sind wohl, mit Rücksicht auf den Zerfall der Plasmomzellen, ebenfalls auf die cellulare Wirkung des Serums zurückzuführen.

Die zellenvernichtende Wirkung ist es nun, welche die Bedeutung der strahlenden Materie für die Neoplasmentherapie ausmacht, und David von Hansemann[1]) hat mit Recht betont, daß alle therapeutischen Maßnahmen, die sich nicht auf eine vollständige Zerstörung der Geschwulstzellen richten, als fast unwirksam erkannt wurden; Remissionen, die sich unter der Einwirkung von Arsen, von Arsen mit Cantharidin, von immunisierendem Serum usw. einstellten, haben niemals zu einer wirklichen definitiven Heilung geführt. Wie Hansemann bemerkt, hat die Strahlenenergie nicht eine elektive Wirkung auf die Geschwulstzellen, sondern sie wirkt auf alle Gewebe gleichmäßig ein; nur dadurch, daß die verschiedenen Gewebsarten eine verschiedene Widerstandsfähigkeit besitzen, verhalten sich nicht alle Zellen gleichmäßig.

Spritzt man das nach der oben beschriebenen Art aus bestrahlten Tieren gewonnene Präparat in eine Hautgeschwulst ein, so gehen, wie oben bemerkt, die nicht verhornten Zellen zugrunde; wie man sich am mikroskopischen Präparat überzeugen kann, erfolgt die Zerstörung der Geschwulstzellen in der gleichen Weise, wie es Hansemann von Geschwulstzellen im allgemeinen aussagt, daß sie durch Fettmetamorphose, hyaline Degeneration, Pyknose und Karyolyse zugrunde gehen, und daß sie schließlich durch Zell- und Kernzerfall zu einem Detritus wurden, der ausgestoßen oder resorbiert wird. Bei Hautneoplasmen ist die Resorption nicht so bedeutend, daß die von Hansemann bei Mäusen beschriebene Resorptionskrankheit zustande kommt; wenn bei Tumormäusen die Geschwülste mit einem Male vernichtet werden, gelangen so große Massen zerfallener Zellsubstanz in den Körper, daß die cytolytischen Produkte zur Entstehung von Krankheiten führen und den Tod veranlassen. Bei der Behandlung von Genitalcarcinomen habe ich sowohl bei lokaler Verwendung des Röntgenins, wie auch bei dem Versuche, eine Allgemeinwirkung des Präparats zu erhalten, solche Resorptionskrankheiten mit hohem Fieber gesehen; ein solcher Fall betraf eine 53jährige Frau mit einem die ganze Cervix und die Vaginalwände einnehmendem Carcinom, die sehr heruntergekommen war, und bei der sich der Operateur wegen der Aussichtslosigkeit einer Totalexstirpation auf die Excochleation und Paquelinisierung des ulcerierten Teiles des Carcinoms beschränkte; eine Woche nach der Operation war die Patientin sehr elend, hatte bei der vaginalen Untersuchung heftige Schmerzen und blutete stark. Der Uterus war infolge dichter Infiltration des para-

[1]) Krebsheilmittel in Theorie und Praxis. Zeitschr. f. Krebsforsch. **14**, 139. 1914.

metranen Gewebes unbeweglich. Die Patientin erhielt 50 ccm des obenbeschriebenen Röntgenins intraglutäal eingespritzt; die Folge der Injektion war nach wenigen Stunden heftiges Fieber, das über 41° C hinausging, mit schweren Herzsymptomen; doch erholte sich die Patientin schon zwei Tage nachher so vollständig, daß sie neuerlich — fünf Tage nach der ersten Injektion — 50 ccm des Röntgenins intraglutäal eingespritzt erhielt. Im Anschluß an die zweite Injektion trat wiederum eine erhebliche Temperatursteigerung auf, die gleichfalls innerhalb zwei Tagen abklang. Die Blutungen hörten ganz auf und am elften Tage nach der ersten Röntgenininjektion wurde die Kranke zum ersten Male wieder vaginal untersucht. Die Untersuchung war vollkommen schmerzlos, die Excochleationswunde fast geheilt. Am fünfzehnten Tage war die Excochleationswunde ganz geheilt, die Kranke fühlte sich sehr wohl, nahm an Gewicht zu und verließ am 19. Tage nach der ersten Seruminjektion auf eigenen Wunsch das Krankenhaus, um ihren Dienst als Wirtschafterin wieder aufzunehmen. Die Unbeweglichkeit des Uterus hatte sich nicht geändert, die Kranke selbst hielt sich für geheilt. Nach einem Jahre traten neuerlich Blutungen aus dem Uterus auf; die Patientin trat, ohne von ihrer früheren Behandlung Mitteilung zu machen, in ein anderes Krankenhaus ein, in welchem die Totalexstirpation vorgenommen wurde; es zeigte sich ein kleiner Carcinomknoten am Fundus des Uterus, von dem früher bestandenen Carcinom der Cervix und der Vagina war nichts mehr zu finden, und die parametranen Infiltrationen, welche den Uterus unbeweglich gemacht hatten, waren so weit zurückgegangen, daß die Totalexstirpation mühelos erfolgte. Dieser Fall zeigt zunächst das Auftreten einer Resorptionsfiebers, weiter die Möglichkeit, mit dem aus bestrahlten Tieren gewonnenen Präparate eine Allgemeinwirkung zu erzielen, und beweist endlich, daß das Röntgenin, wie schon oben bemerkt wurde, nicht anaphylaktisch wirkt. In einer großen Anzahl von Versuchen, sowohl bei Tieren wie bei Menschen, ist die anaphylaktische Wirkung, mit deren Möglichkeit stets gerechnet wurde, niemals zutage getreten. So habe ich bei Leukämie durch mehrere Wochen hindurch jeden vierten Tag in die verschiedenen Lymphdrüsenpakete Injektionen von Röntgenin vorgenommen und niemals irgendeine Erscheinung von Anaphylaxie gesehen.

Es sei zur Erklärung der Wirkung an die Arbeit von Carl Neuberg[1]) erinnert, der bei der Radiumbestrahlung von gekochtem, also abgetötetem Lebercarcinomgewebe keine chemische Veränderung nachweisen konnte, bei der Bestrahlung von überlebendem Gewebe eine Zunahme der in Wasser löslichen stickstoffhaltigen Verbindungen fand,

[1]) Über die Wirkungsweise des Radiums bei Carcinom. Zeitschr. f. Krebsforsch. 2, 171. 1904.



als Ausdruck des Zerfalles des Gewebes unter der Einwirkung der strahlenden Materie; da diese Steigerung des Eiweißzerfalles nur in überlebendem, nicht in gekochtem Gewebe stattfindet, so ist sie fermentativer Art, und zweifellos handelt es sich um autolytische Vorgänge; das autolytische Ferment zeigt nach den Untersuchungen von Neuberg eine spezifische Resistenz gegen die Radiumstrahlung, während alle übrigen Zellfermente, Oxydations- und Reduktionsenzyme, zerlegende und synthetisierende Fermente abgetötet werden; wie sich Neuberg vorstellt, beginnt nach Aufhebung der übrigen Fermentwirkungen das im Carcinomgewebe besonders reichlich vorhandene autolytische Ferment sein Totengräberwerk, die Auflösung. Daß aber nicht alle Fermente durch die Bestrahlung vernichtet werden, ergibt sich aus den Mitteilungen von R. Lépine und Boulud[1]), welche eine Steigerung der Produktion von glykolytischem Ferment und eine Vermehrung der Wirksamkeit desselben bei Röntgenbestrahlung der Versuchstiere feststellen konnten; und R. Lépine[2]) gab seiner Meinung Ausdruck, daß der günstige Einfluß der Röntgenstrahlen auf Neubildungen hauptsächlich in der Einwirkung auf das Glykogen bestehe, welches in malignen Geschwülsten stets vorhanden sei.

Auch van Stockum[3]) ist der Meinung, daß der wirksame Stoff eines mit Röntgenlicht bestrahlten Milzextrakts, das ihm bei der Tuberkulosebehandlung gute Dienste leistete und auch in der Hand von Hektor Treub[4]) in einem anscheinend ganz hoffnungslosen Falle von Genital- und Peritonealtuberkulose eine außerordentlich überraschende Heilung erbrachte, ein Ferment sei, welches in dem Extrakte aus unbestrahlter Milz nicht vorkommt; es gelang ihm, durch fraktionierte Präcipitation fermentreiche Präparate zu erhalten, die bei Knochen- und Gelenktuberkulose sowie bei Lymphomen Verwendung fanden.

Hinsichtlich des Glykogens ist nun sehr interessant, daß nach Lewin[5]) in Hautcarcinomen das Glykogen fehlt, während es in den Nachbarepithelien reichlich vorhanden ist; wie aus meinen Untersuchungen hervorgeht, ist wirklich in Epitheliomen das Glykogen auffallend selten zu finden, und Fredrik Saltzmann[6]) konnte bei Untersuchung von sieben Mammacarcinomen in keinem einzigen den Nach-

[1]) Lyon médical. 1903.

[2]) Soc. nation. d. méd. Lyon, 27. Juni bis 4. Juli 1904, refer. Presse méd. 1904, Nr. 67.

[3]) Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1861.

[4]) Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1886.

[5]) Die bösartigen Geschwülste. Leipzig 1909, S. 86.

[6]) Über Fett und Altmannsche Granula und über etwaige beibehaltene spezifische Funktion in den Zellen des Brustdrüsenkrebses. Zeitschr. f. Krebsforsch 14, 79. 1914.

weis von Glykogen führen, obzwar Langhans[1]), Gierke[2]) und Lubarsch[3]) gerade bei Carcinom der Mamma Glykogen angetroffen und es in den Epithelien der normalen Milchdrüse vermißt haben. Saltzmann hingegen hat in den Milchdrüsenepithelien in der Nähe eines Mammacarcinoms bei einer an Diabetes mellitus leidenden Frau Glykogen gefunden. Marchand[4]) hat bezüglich des Glykogengehaltes sogar einen Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten aufstellen wollen, indem er den malignen Geschwülsten eine regelmäßig zu findende bedeutende Menge von Glykogen zuschrieb, und Tadasu Saiki[5]) fand ebenfalls bei Magencarcinom eine enorme Menge von Glykogen, während im gesunden Gewebe nur Spuren davon vorhanden seien; auch Herm. de Bonneville[6]) gibt an, bei Uteruscarcinom im Tumor große Glykogenmengen gefunden zu haben. Es scheint somit, daß sich die Haut- und Mammakrebse von den Schleimhautkrebsen bezüglich des Glykogengehaltes unterscheiden.

Die Zellen der Mäusetumoren zeigen nun ebenfalls auffallend wenig Glykogen; um so bemerkenswerter ist es, daß die jodophile Substanz in den Zellen solcher Tumoren, die mit Injektionen von Organextrakt röntgenbestrahlter Tiere behandelt wurden, entschieden zunimmt; auch die von mir[7]) beschriebene Oxydasereaktion mit Alphanaphthol und Dimethylparaphenylendiamin, welche späterhin von Schultze zur Unterscheidung der einzelnen Leukämieformen verwendet wurde, gibt bei den unbehandelten Zellen der Mäusecarcinome keine positive Reaktion, während die mit dem Organextrakt bestrahlter Tiere behandelten Tumoren vielfach Zellen mit reichlichen Körnchenbildungen zeigen, die häufig mit der Oxydasereaktion blau gefärbt wurden; doch will ich nicht entscheiden, ob es sich hierbei nicht um die Färbung von Lipoiden handelt, die bei der Degeneration der Zellen auftreten. Vielleicht ist hinsichtlich der fehlenden Oxydasereaktion bei Carcinom auf die Arbeiten von Sykow und Nenjukow zu verweisen, die bei den Zellen des Carcinoms einen sehr abgeschwächten Stoffwechsel (Hemmung der Peroxydase und der Katalase) behaupten, obzwar A. Braunstein[8]) die Richtigkeit ihrer Angaben bestreitet.

Wie sehr das aus den Organen bestrahlter Tiere gewonnene Serum die Lebenstätigkeit der Tumorzellen beeinflußt, ergibt sich aus der

[1]) Virchows Archiv. **120**. 1890.
[2]) Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **137**. 1905.
[3]) Virchows Archiv. **183**. 1906.
[4]) I. internat. Kongr. f. Pathol. Turin, Okt. 1911.
[5]) Arch. de méd. expérim. 1911, S. 371.
[6]) Virchows Archiv. **204**, Heft 2. 1911.
[7]) Folia haematologica 1907.
[8]) Zur Frage der physikalisch-chemischen Vorgänge in den malignen Tumoren. Zeitschr. f. Krebsforsch. **14**, 263. 1914.



Tatsache, daß die Übertragung von mit diesem Serum behandelten Mäusetumoren nicht mehr möglich ist, vorausgesetzt, daß die an der Injektionsstelle befindlichen degenerierenden Zellmassen zur Transplantation verwendet wurden, während bei der Übertragung spontan erweichter Tumorteile keine Abschwächung der Transplantierbarkeit erfolgt. Auch die Übertragung von Tumorteilen in das Serum und die Belassung des Carcinommaterials in dem Serum durch 24 Std. bei Eiskühlung hindert die Übertragbarkeit, ebenso die Einwirkung des Serums auf die Tumorzellen durch 24 Std. im Brutschranke, wobei autolytische Vorgänge erfolgen, die einen raschen Zerfall der Zellen zur Folge haben. Es dürfte dies um so mehr ins Gewicht fallen, als in den Autolysaten, wie auch Ferdinand Blumenthal hervorhebt[1]), sicher mehr Krebsferment vorhanden ist als in den nicht autolysierten Tumoremulsionen.

Robert Borrmann[2]) meint bei Besprechung der Aussichten, welche die Serumtherapie des Carcinoms hat, daß der leitende Gedanke bei dieser Therapie nur der sein darf, ein Serum gegen die Zellen selbst in Anwendung zu bringen. Er führt als Beispiel eines spezifisch wirkenden Serums das Serum antihépatique von Delezenne[3]) an, das durch Einspritzung von Hundeleber-Emulsion in die Bauchhöhle von Kaninchen erzeugt wird; spritzt man das Serum von so vorbehandelten Kaninchen einem Hunde ein, so gehen dessen Lebenszellen durch fettige Degeneration (akute gelbe Leberatrophie) zugrunde. Die toxische Wirkung dieses Serums ist streng auf die Leber beschränkt, und so müßte es nach Borrmann möglich sein, ein für Krebszellen spezifisch toxisch wirkendes Serum herzustellen, und zwar wäre es nicht nötig, den Tieren Carcinomstücke beizubringen, sondern normale Epithelien, da ja die Krebszellen keine neue Zellrasse, sondern nur wachsende Epithelien sind. Diesen Punkt hält Borrmann für sehr wichtig, da man den betreffenden Kranken unnötige Operationen erspart, dem zu impfenden Tiere nicht schon im Zerfall begriffene Tumormassen einbringt und endlich eine weit leichtere und richtigere Dosierung des einzubringenden Materials vornehmen kann, wenn man mit normalen Zellen und nicht mit Krebszellen arbeitet.

Allen diesen Forderungen genügt das aus Organen bestrahlter Tiere hergestellte Serum; es ist für gewisse Tumorzellen spezifisch, es schadet den betreffenden normalen Bestandteilen des menschlichen Organismus nicht, es hat keine hämolytische Wirkungen, und ist verhältnismäßig

---

[1]) Behandlung bösartiger Geschwülste mit Extrakten des eigenen bzw. eines analogen Tumors. Zeitschr. f. Krebsforsch. **14**, 496. 1914.

[2]) Die Entstehung und das Wachstum des Hautcarcinoms. Zeitschr. f. Krebsforsch. **2**, 164. 1904.

[3]) Compt. rend. de l'Acad. des Sc. T. 131, Nr. 7, S. 427.

leicht herzustellen. Auch der Vorschlag von Hansemann[1]), eine der fraktionierten Bakteriensterilisierung analoge Methode der Behandlung der Carcinomzellen vorzunehmen, ist durch die Verwendung des Serums zu erfüllen. Hansemann hat bei der mikroskopischen Untersuchung von Carcinomen, bei denen die Einwirkung der Röntgenstrahlen nicht sehr stark gewesen war, mitten zwischen vollständig zerstörtem Krebsmaterial auch Inseln von Krebszellen gesehen, welche Kernteilungsfiguren aufwiesen, die also durch die Strahlenenergie noch gar nicht angegriffen waren; er meint deshalb, das man durch eine mäßige Strahleneinwirkung alle älteren Geschwulstzellen zerstören kann, während die jungen am Leben bleiben; man sollte nun eine Pause von etwa 24 Stunden oder von wenigen Tagen eintreten lassen, damit die jungen Zellen zu älteren heranreifen, und verfährt so mehrere Male hintereinander in gleicher Weise. Die geringe Widerstandsfähigkeit einzelner Gattungen von Krebszellen gegenüber dem aus Organen bestrahlter Tiere hergestellten Serum, sowie die Feststellung, daß man sich vor Anaphylaxie auch bei zahlreich wiederholten Injektionen nicht zu scheuen braucht, geben uns nun ein Mittel in die Hand, um durch das Serum allein oder durch Verbindung der Seruminjektionen mit der Röntgenbestrahlung die Idee Hansemanns durchzuführen; es wird auf diese Weise wohl gelingen, sowohl die der Röntgenenergie zugänglichen Zellen als auch die durch Serumwirkung beeinflußbaren Zellen abzutöten.

Die Beziehungen der Wirkung der Röntgenenergie zu der Behandlung durch das Röntgenin lassen sich aus der Beobachtung ableiten, daß bei Kranken, die aus irgendeinem Grunde, etwa wegen einer Myombehandlung oder einer Naevusbestrahlung, eine größere Reihe von Röntgensitzungen durchgemacht haben, die cutane Beibringung des Organextrakts nach Art der Tuberkulincutanprobe eine Reizerscheinung an der Haut in der Form von Papelbildung zur Folge hat. Neben dieser biologisch wichtigen Feststellung, daß die Reaktion, wenn sie auf bestrahlter Haut auftritt, uns als Indicator der vertragbaren Maximalröntgendosis dienen kann, steht die therapeutisch bedeutsame Beobachtung, daß ich in Fällen, in welchen die Bestrahlung eines Hautcarcinoms nicht von dem erwarteten Erfolge begleitet war, durch die Einspritzung des Röntgenins eine Umstimmung der Zellen hervorrufen konnte, so daß die vorher erfolglose Röntgentherapie nunmehr zum Ziele führte. Wie weit dabei die Beeinflussung der Vascularisation mitspielt, und wieweit die Beeinflussung des Stromas der Geschwülste mit in Frage kommt, soll hier nicht untersucht werden; jedenfalls ist die Frage mit Rücksicht auf den konstanten Befund, daß die Schilddrüsenschwellungen sowohl

[1]) Krebsheilmittel in Theorie und Praxis. Zeitschr. f. Krebsforsch. **14**, 145. 1914.



bei parenchymatöser Struma wie besonders bei der Struma der Basedowschen Krankheit unter der Beeinflussung durch intrastrumöse Seruminjektionen rasch kleiner werden, in diesem Sinne zu verwerten.

Die Kranken, welche wegen eines Carcinoms der Strahlentherapie unterzogen wurden, zeigen nun viel früher die Allergiereaktion als die wegen nicht-neoplasmatischer Erkrankungen mit Röntgenlicht Behandelten. Es dürfte der bei der Röntgenbehandlung eintretende Zerfall der Carcinomzellen sein, welcher durch das Freiwerden toxischer Produkte die Haut in einen Zustand der Reaktionsbereitschaft gegenüber der Stichapplikation des Organextrakts bringt, so daß das Auftreten der Papeln als Cutanreaktion schon nach wenigen Röntgensitzungen erfolgt, während bei der Myombehandlung diese Hautalteration erst nach einem Mehrfachen der beim Carcinom notwendigen Röntgendosis eintritt.

Im Anschlusse an einige von Richet[1]) entwickelte Anschauungen kann man das Zusammenwirken von Röntgenbestrahlung und Organextrakt sich näher vorstellen. Richet knüpft an eine Mitteilung von J. Bergonié an, der bei einem Arzte, welcher wegen einer Röntgendermatitis die Beschäftigung mit der Strahlungstherapie für längere Zeit unterbrochen hatte, bei der Wiederaufnahme der Röntgenarbeit eine außerordentliche Verkürzung der Zeit bis zum Eintreten einer Hautreaktion beobachtete; bei normaler Haut beträgt die Reaktionszeit bei einer Distanz von 20 cm und einer Stromstärke von 0,5 Milliamp. etwa 15 Minuten; bei der Haut, welche eine Röntgenschädigung erlitten hatte, trat die gleiche Reaktion in 15 Sekunden bei einer viel größeren Distanz, die mindestens 4 m betrug, und bei einer außerordentlich geringen Stromstärke ein. Richet meint, daß die Röntgenstrahlen eine chemische Veränderung der Gewebszellen und der Gewebssäfte hervorrufen. Es entstehen besondere chemische Substanzen, die trotz ihrer geringen Menge sowohl eine allgemeine wie eine lokale Wirkung zustande bringen. Die von einer trophischen Störung betroffenen Körperstellen werden von einem anaphylaktischen Gifte durchtränkt und so sensibilisiert, daß schon die geringste Strahlendosis wirksam wird. Unter dem Einflusse des anaphylaktisierenden Giftes (Substance anaphylactisante), das rasch nach einer Inkubationszeit von etwa 10 Tagen verschwindet, bildet sich eine bleibende Substanz, die nicht mehr aus dem Blute und aus den Geweben verschwindet; wenn die anaphylaktisierende Substanz wieder erscheint, wie jedesmal bei einer Wiederholung der Bestrahlung, bildet sich mit der bleibenden Substanz eine dritte äußerst giftige Verbindung; Richet bezeichnet deshalb die bleibende Substanz als Toxogenin, weil sie zusammen mit der anaphylaktisierenden Substanz das Toxin bildet.

Das Serum, welches aus den bestrahlten Organen bereitet ist, ent-

[1]) Compt. rend. de l'Acad. des Sc. Paris. 17. April 1916.



spricht somit dem Toxogenin; wenn dieses sich mit einer Substanz, wie sie durch die Bestrahlung des Carcinoms und durch das Freiwerden von Zellprodukten entsteht, verbindet, so entsteht ein Gift, welches die entzündlichen Erscheinungen auf der Haut hervorruft. Ein Organismus, bei welchem durch lange Bestrahlung das Toxogenin zur Bildung gekommen ist, muß natürlich auch bei der Cutanprobe mit dem aus bestrahlten Organen hergestellten Serum die entzündlichen Erscheinungen aufweisen; diese Erscheinungen treten aber hier später und weniger reichlich auf als bei dem durch Bestrahlung zum raschen Zerfall kommenden Carcinom.

Dieselbe Vorstellung kann uns auch über die therapeutischen Resultate aufklären, welche das aus bestrahlten Organen hergestellte Serum auf Neoplasmen übt; bei dieser Serumbehandlung bringen wir das Toxogenin mit den Tumorzellen zusammen und lassen unter der Verbindung des Toxogenins mit den Zellsubstanzen ein neues Gift entstehen, welches die Zellen tötet und das Grundgewebe in einer Weise alteriert, daß das Krebsgewebe zum Absterben kommt und entweder ausgestoßen oder resorbiert wird. In gewissem Sinne läßt sich diese Wirkung, bei welcher Toxogenin und Zellfermente bei Gegenwart von Gewebssäften zusammenwirken, um einen Zelltod zu bewirken, mit der Blutgerinnung vergleichen, bei welcher das Fibrinogen und das Fibrinferment bei Gegenwart von Kalksalzen aufeinander einwirken müssen. Die Koagulationsnekrose, welche das aus bestrahlten Organen bereitete Serum in adenoiden Geweben, besonders in einer in Wucherung befindlichen Milz hervorruft, läßt den Vergleich mit der Fibringerinnung noch sinnfälliger erscheinen.

Jedenfalls soll in der Folge der Versuch gemacht werden, das Toxogenin aus den bestrahlten Organen zu isolieren und so den Kampf mit den Neoplasmen auf eine leichter überschaubare Grundlage zu stellen. Dem Biologen und dem Kliniker eröffnet sich hier ein weites Arbeitsgebiet; der Pathologe, welcher, wie P. G. Unna, dessen siebzigsten Geburtstag die vorliegende Arbeit mit feiern helfen will, die Chemie der Zelle beherrscht, wird den Weg weisen.



Zur Kenntnis der Lymphogranulomatosis cutis.

Von

Dr. Franz Wirz,
Volontärarzt.

(Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in München [Vorstand Professor Dr. R. von Zumbusch].)

Mit 5 Textabbildungen.

Die Beziehungen zwischen den Organen des hämatopoetischen Systems, vor allem denen der lymphatischen Gruppe, und der Haut als allgemeinen Körperdecke wie als einem hinsichtlich lymphatischer Keimanlagen verwandten Organ sind einerseits durch Hämatologen (vor allem Pappenheim und Nägeli) andererseits durch Pathologen (wie Kundrat, Schridde, Paltauf und Sternberg) und nicht zuletzt durch eine große Anzahl von Dermatologen (insbesondere Pinkus) seit den letzten Jahrzehnten in einer Weise erforscht worden, die außerordentlich viel Klarheit und Geist über diese bis dahin dunkelsten Gebiete strittiger klinischer, verwandter pathologischer und z. T. vielleicht einheitlicher ätiologischer Anschauungsweise gebracht hat. So gelang es auch, alle die ohne charakteristische Blutveränderungen einhergehenden Erkrankungen des lymphatischen Apparates, die Hodgkin im Jahre 1832 in ihrem Wesen als einheitlich betrachtet hatte (Hodgkins disease), und von denen nur Cohnheim im Jahre 1865 die Pseudoleukämie abgetrennt hatte, näher zu erforschen, gegeneinander abzugrenzen und ihre Wesensunterschiede zu erkennen. Vor allem war es die strenge logische Einteilung, wie sie Naegeli für die innere Klinik der Blutkrankheiten, Paltauf für deren Pathologie und neben Pinkus für ihre Folgezustände in der Haut geschaffen haben, die ein zweifelsfreies Erkennen und auch nachträgliches Sichten und Einordnen vieler früher vereinzelt und verstreut bekannt gewordenen Krankheitsbilder ermöglichte.

Die Arbeiten dieser Autoren sind bereits derart allgemein die Grundlagen unseres Wissens und Denkens über Leukämie und Pseudoleukämie der inneren Organe und der Haut geworden, daß es sich wohl erübrigt, hier näher auf sie einzugehen. So schwer verständlich, irreführend und oft widersprechend allein die Namensgebung in der Zeit vor den Feststellungen und Begrenzungen dieser Autoren war, so dürfte es jetzt verhältnismäßig leicht sein, die Mehrzahl der hierher gehörenden Krankheitsformen voneinander zu unterscheiden. Eines ist allerdings unbe-



dingt erforderlich und gilt für das Erkennen der Hauterkrankungen dieser Gruppe noch mehr wie für die Diagnose der rein inneren Formen: Sämtliche Methoden klinischer, hämatologischer als auch anatomisch-histologischer Art, soweit sie beim Lebenden nur irgendwie zu ermöglichen sind, müssen angewandt, ihre Befunde berücksichtigt werden. Stellte Nägeli die Forderung auf: „Ohne Blutbild keine Blutdiagnose", so verlangt die Erkennung der leukämischen und pseudoleukämischen Erkrankungen der Haut die Regel: „Ohne Hauthistologie keine Hautdiagnose."

Diesen Richtlinien folgend war es Groß vorbehalten, im Jahre 1906 für die Paltauf-Sternbergsche Lymphogranulomatosis der inneren Organe eine zu ihr gehörige spezifische Hauterkrankung zu erkennen und grundlegend zu beschreiben; die histologischen Befunde gaben ihm die Berechtigung, diese Erkrankung Lymphogranulomatosis cutis zu nennen. So zahlreich nun seit jener Zeit unspezifische Hauterkrankungen der Lymphogranulomatosis veröffentlicht worden sind, seien es erythem- und pemphigus- oder prurigoähnliche, oder skarlatiniforme Erscheinungen, oder Pruritus, Follikelschwellungen, Pigmentabnormitäten, so selten sind spezifische lymphogranulomatöse Hauterkrankungen beobachtet worden. Kren zählt in seinem Referat (1919) insgesamt 13 derartige Fälle auf und fügt selbst den 14. hinzu. Wir fanden in der Literatur noch zwei weitere Fälle und sind in der Lage, außerdem eine eigene Beobachtung mitzuteilen, deren Wert durch eine bisher nicht beschriebene Eigenart des Befundes, eine über Gesicht, Kopf, Hals und Oberkörper gleichmäßig ausgebreitete, spezifische Infiltration erhöht werden dürfte.

Es handelt sich um einen 51 jährigen Häusler, R. S., der vom 17. V. bis 8. VIII. 1919 in unserer Behandlung stand. Der Kranke weiß über den eigentlichen Beginn seines jetzigen Leidens nur wenig zu berichten. Solange er sich erinnern könne, habe er den „Beiß im Rücken" gehabt. Von seinen Verwandten und insbesondere von dem ihn draußen behandelnden Arzte erfahren wir, daß sein Vater erblindet, seine Mutter mit dem gleichen Hautleiden behaftet gewesen sei und seine Eltern früh gestorben wären. Von seinen 13 Geschwistern leben nur noch drei. Die Todesursache der Gestorbenen ist unbekannt. R. S. hat selbst 9 bis auf eines gesunde Kinder, das an Polypen leidet. In den ersten Lebensjahren habe R. S. die Fraisen gehabt, sei immer auffallend blau im Gesicht gewesen. Als Bub seien ihm Drüsen in der linken Achsel, die sehr dick gewesen seien und geeitert hätten, herausgeschnitten worden. Später habe er sich dann gehörig entwickelt, sei in der Schule gut vorangekommen, nur sei ihm stets der juckende Ausschlag, manchmal stärker, manchmal schwächer lästig gewesen. Eine ernste Erkrankung traf ihn erst im 45. Lebensjahre (1913); er lag damals von Januar bis März an Blinddarmentzündung darnieder; nur schwer habe er sich davon erholt; eine nicht zu überwindende Müdigkeit habe ihn sehr heruntergebracht. Seit jener Zeit datiert Patient auch die Beschwerden der Haut in der heftigen Art, die ihn schließlich in unsere Behandlung brachte; Jucken im Gesicht und am Hals, an Armen und Beinen, das ihn auch im Schlaf gestört habe. Manchmal seien Gesicht und Hals für einen oder mehrere Tage rot geschwollen gewesen, hätten dann besonders heftig gejuckt. Hals und Nacken seien daher etwas dick geblieben. Bei

jenen Anfällen habe er im ganzen Körper „rechte Hitzen" gehabt und außerordentlich stark geschwitzt. Mattigkeit habe ihm die Arbeit unmöglich gemacht, dabei habe ihn starker Durst gequält. Auch zu anderer Zeit habe er viel unter Durst gelitten. Hier sei gleich bemerkt, daß weder von dem damals behandelnden Arzte noch von uns je Zucker im Harn nachgewiesen werden konnte. Im Dezember 1915 wurde R. S. wegen rechtsseitiger Leistendrüsenentzündung ärztlich behandelt. Über Wesen und Verlauf derselben ist nichts Näheres zu erfahren. Im Frühjahr 1918 habe sich an der linken Brust ein Absceß gebildet, der auch jetzt noch Eiter absondere. Seit dem Winter 1918/19 haben R. S. und auch seine Verwandten eine zunehmende Verdickung der Haut am Hals und im Gesicht bemerkt, auch seien jene oben beschriebenen Anfälle häufiger aufgetreten. Ob in der Zeit dieser akuten Hauterscheinungen oder schon früher Drüsen gewuchert wären, wissen weder der Kranke noch seine Verwandten zu sagen. Bei der Aufnahme am 17. V. gibt R. S., den seine Angehörigen in die Poliklinik zur Untersuchung geschickt hatten, sehr wenig an; er kratzt dauernd am Hals, im Gesicht und an den Beinen und wischt sich in den Pausen zwischen den unermüdlichen Kratzbewegungen den immer wieder hervorbrechenden Schweiß ab; dann hält er den Kopf leicht nach vorn geneigt, sieht einen oft mehr von der Seite oder mehr von unten an, wie jemand, der schlecht sieht und schlecht hört.

Bei der Suche nach Drüsen bemerkt man zunächst leichte Verwölbung der beiden Kieferwinkelgegenden. Hier fühlt man vergrößerte, flache, polsterartig-elastische, einzelne tastbare, nicht mit der Haut oder der Unterlage verwachsene, gut verschiebliche indolente Drüsen von Bohnen- bis 2-Markstückgröße; sie sind aneinandergereiht, aber nicht verbacken und reichen bis in die Claviculargrube hinunter; eine von gleicher Art in Walnußgröße, abgeflacht, findet sich unterhalb des Kinns rechts von der Mittellinie. In der linken Achselhöhle findet man nur drei kaum vergrößerte Drüsen, in der rechten 4—5 dickere, z. T. gut haselnußgroße, jedoch auch abgeflachte, von prall elastischer Konsistenz, einzeln abgrenzbar, die nicht mit der Haut oder der Unterlage verwachsen sind. Cubitaldrüsen sind nicht greifbar. Die Inguinaldrüsen sind kleiner wie die Achseldrüsen rechts, indes auch etwas größer als die oben links, beiderseits aber deutlich verdickt fühlbar, ebenfalls durchaus indolent. In auffallender Größe bieten sich dem Auge die Cruraldrüsen dar; rechts ein dickes, fast eidickes Polster, das sich in zwei pflaumengroße Drüsen beim Betasten teilen läßt. Links sieht und fühlt man eine kastaniengroße Drüse.

An den inneren Organen findet sich nichts Besonderes. Lungen und Herz haben gehörige Grenzen und Größe. Auch die Röntgenuntersuchung zeigt einwandfreie Verhältnisse, insbesondere keine Hilus- oder Mediastinaldrüsen. Der Klopfschall über beiden Lungen ist gleich und voll; überall hört man reines, feines Bläschenatmen. Die Herztöne sind rein, mäßig laut, die Aktion ist regelmäßig, beträgt 86 Schläge in der Minute, der Puls ist kräftig, die Arterienrohre sind etwas rigide. Blutbefund beim Eintritt:

Rote Blutkörperchen	= 4 230 000
Hämoglobin	= 92%
Färbeindex	= 1,1
Weiße Blutkörperchen	= 25 550

davon:

Polynucleäre neutrophile	= 40,3%
Eosinophile	= **49,0%**
Kleine Lymphocyten	= 5%
Große Lymphocyten	= 2%
Übergangszellen	= 3,3%
Mastzellen	= 0,3%



Das Abdomen weist keine Besonderheiten auf, vor allem sind Milz und Leber nicht vergrößert. Der Harn ist zucker- und eiweißfrei; die Diazoreaktion ist negativ; im Stuhl finden sich keine Wurmeier, kein Blut.

Das Knochensystem bietet, soweit es der äußeren Untersuchung zugängig ist, im allgemeinen nichts Besonderes. Klopf- und Druckempfindlichkeit ist nirgends vorhanden.

Dermographismus ist mäßig ausgeprägt; Schleimhaut- wie Sehnen- und Periostreflexe sind in normaler Stärke auslösbar, nur die Pupillen reagieren etwas träge auf Lichteinfall, besonders rechts.

Die Spezialaugenuntersuchung (durch Herrn Prof. Gilbert, Universitäts-Augenklinik) ergibt: Sehschärfe rechts $^1/_2$ m, links $^4/_{50}$. Hintergrund rechts: Temporal von der Papille und diese deckend, breite, weit in die Netzhaut sich erstreckende Masse von weißlich glänzender Farbe, außerordentlicher scharfer Abgrenzung, außerdem weit in den Glaskörper vorspringender Strang. Hintergrund links: Papille atrophisch, Grenze unscharf. Die Spezialohrenuntersuchung ergibt: rechtsseitige Otosklerose.

Die Wassermannreaktion wurde mehrmals angestellt und war stets negativ. Die Pirquetsche Cutanreaktion fiel positiv aus. Das Gewicht betrug 53 kg, die Größe 1,62 m.

Was die Haut angeht, so fällt gleich beim ersten Anblick der unveränderliche, durch tiefe Furchen charakterisierte Gesichtsausdruck auf; vor allem sind die Stirn- und Nasenmundwinkelfalten tief eingeprägt; die Augenlider sind leicht wulstig, so daß die Augen klein erscheinen. Es ist der Typ einer leontiasisartigen Facies, wenn auch nicht in hochgradiger Form. Die Farbe des Gesichts ist schmutzig braunrot, die Schleimhäute sind blaßgrau. Die Hautstruktur ist vollkommen erhalten, die Rautenfelderung gut sichtbar; befühlt man aber die Haut, so wird ihre Derbheit und Dicke sinnfällig; zarte Falten lassen sich nicht mehr abheben, ebensowenig die ganze Haut von der Basis. In stärkerem Maße findet man diese Eigenschaften der Haut auf dem spärlich behaarten Kopfe. Die Ohrmuscheln und die Haut hinter ihnen sehen wie gekocht gequollen aus. Den höchsten Grad an Verdickung und Derbheit zeigt die Nackenhaut: massive Wülste, tiefe Furchen bilden ein Caput gyratum. Von da über die Trapeciuskontur und weiter über die Schulterblätter nach hinten bis zwei Finger breit über den Beckenkamm, sowie vorn über die Clavikeln herab bis unter die Mammae, erstreckt sich diese derbe dicke Haut, so gleichmäßig infiltriert, daß sich überall nur unelastische massive Wülste abheben lassen. Das am Hals noch rotbraune Kolorit geht hier in ein schmutziges Gelb-braun über; dieses bildet keine gleichmäßigen Flächen, sondern große Landkartenflecken mit kleinen, zipfelig abgeteilten Provinzen. Läßt man die Finger fest über die Haut gleiten, dann fühlt man, mehr oder weniger deutlich, besonders gut oberhalb des linken Schulterblattes ganz diffus und gleichmäßig verstreut eigentümlich teigig-elastisch kleine Verdickungen, wie Knötchen in einem schlechten Gummi: die Haut ist „knüppelig". Auf dem Brustbein und seitlich davon ist die Haut derart derb infiltriert und unnachgiebig, daß man sie mit einem Finger wie eine dicke Platte von Handflächengröße hin- und herschieben kann, ohne daß sie sich faltet oder furcht. Unterhalb der Rippenbögen, hinten etwas tiefer beginnend, wird die Haut allmählich lichter, dünner und weicher, ist auf dem Bauch, in den Schenkelbeugen, an den Innenseiten der Oberschenkel fast zart zu nennen, während die Haut über dem Gesäß und an den Außenseiten der Oberschenkel normale Dicke zeigt, und wird erst wieder im unteren Drittel der Unterschenkel verändert; jedoch hier nicht wie am oberen Rumpf derb infiltriert, sondern hart und spröde: hyperkeratotisch. Der gleiche Übergang von derber Haut zu weicher, von weicher zu harter, findet sich an den oberen Extre-



mitäten; die Schultern, die Hälfte der Außenseiten der Oberarme sind noch infiltriert, die unteren Hälften, die ganzen Innenflächen und die Unterarme weich, die Haut der Hände wieder hyperkeratotisch. Die Haare des Kopfes, der Augenbrauen und des Bartes sind sehr dünn, weisen diffus Lücken auf; besonders die Augenbrauenbögen sehen kahl aus. Die Haare der Achselhöhlen und des Mons pubis stehen etwas dichter, sind aber auch sehr dünn. Die Nägel der Finger und Zehen sind dick und spröde.

Auf dieser derart im ganzen gebildeten Haut finden sich nun die verschiedenartigsten Efflorescenzen; nässende Stellen und Krusten im Gesicht und Halsbereich; leichte Rötung und Schuppung ebendort, ein paar kleine, stecknadelkopfgroße, lividrote, teigig-elastische Knötchen auf den Wülsten am Nacken. Über den Rücken zahlreich verstreut, weniger auf der Brust, gar nicht auf der Bauchheit und den Innenflächen der Oberschenkel, stärker aber wieder am Gesäß und in dichter Menge an den Beinen, vor allem den Unterschenkeln, sieht man Narben und Krusten von Linsen- bis Pfenniggröße, oberflächliche Ulcerationen in der gleichen Größe mit gerötetem Hof auf infiltrierter, leicht kraterförmiger Erhebung, endlich überall am ganzen Körper Kratzeffekte.

Die Unterlage der Haut, Unterhautzell- und -fettgewebe, weist ebenfalls Eigentümlichkeiten auf; an den Stellen der diffusen Infiltrationen scheint sie teigig, leicht ödematös; eine derart besonders stark ausgeprägte Stelle findet sich in handtellergroßer Ausdehnung links unterhalb der Vertebra prominens, dem Auge als geringe Vorwölbung sichtbar, dem tastenden Finger als Kissen oder wie Sulze fühlbar. Unter der linken Achselhöhle bemerkt man in Höhe der 6. Rippe und parallel mit ihr eine etwa 10 cm lange, gut verschiebliche Narbe. An der Knochenknorpelgrenze der 7. Rippe links ist die Haut in etwa 4 cm Länge strahlig verwachsen und verzogen, dünn, rot, absceßartig vorgewölbt; aus einer kleinen Öffnung entleert sich wenig Eiter.

An den Schleimhäuten findet sich nichts Auffallendes. Das Gebiß ist schlecht, das Zahnfleisch leicht entzündet, die Rachenmandeln sind auffallend klein, der Rachen selbst ist flach und breit.

Über den Verlauf der Erkrankung in unserer Klinik bis zum Austritt des Patienten am 8. VIII. 1919 ist folgendes zu berichten. Während der ersten 10 Tage bestanden leicht erhöhte Temperaturen bis zu 37,9° bei lokal entzündlichen Erscheinungen, ödematöser Gesichtsschwellung, nässendem und krustösem Ekzem im Gesicht, starker Folliculitis im Bartbereiche des Halses bis zum Nacken, bei Kopfschmerzen, Mattigkeit, Durst und erhöhtem Juckreiz. Dann kam eine Periode allgemeiner und lokaler Besserung mit gehörigen Temperaturen, Gewichtszunahme und vollständiger Abheilung der unspezifischen Dermatitiden. Zugleich mit dieser Besserung im klinischen Sinne erfolgte eine Änderung des Blutbildes, ein langsames aber stetiges Sinken der pathologischen Zahlenwerte. Kurve 1 gibt genaue Auskunft darüber. Plötzlich über Nacht erfolgte am 18. VII. ein Temperaturanstieg bis 38,5° mit verschlechtertem Allgemeinbefinden, in Müdigkeit und Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und verstärktem Durstgefühl, sowie unerträglichem Juckreiz und profusen Schweißausbrüchen sich geltend machend, für das innerlich klinisch keine Ursache festzustellen war. Jedoch bot sich auf der Haut eine interessante Erscheinung: die dicke Kopf-, Gesichts- und Nackenhaut war teigig geschwollen, von erysipelartiger diffuser Röte ohne Druckempfindlichkeit, die Haut an den Ohren und Wülsten im Nacken hellglasig. Dabei traten keinerlei dermatitische Erkrankungen auf wie das Ekzem und die Pusteln bei den Fieberzuständen Ende Mai. Was damals bereits wahrscheinlich erschienen war, wurde hier zur Gewißheit, daß nämlich die mit Fieber einhergehenden spontan-eruptiven Vorgänge in der Haut durch etwas anderes als Ekzem oder Folliculitis bedingt sein müßten. Das



Fieber ging im Verlauf der nächsten sieben Tage gleichen Schrittes mit den lokalen Erscheinungen zurück. Das Verhalten der Blutzellenbahn in dieser Zeit ist aus Kurve 1 ersichtlich: Verschlechterung und Besserung in gleichem Sinne mit den übrigen Wandlungen; auch auf das Gewicht hatte dieser Vorgang Einfluß; es sank von 60 wieder auf 58,8 kg in 8 Tagen. Am 30. VII. trat wiederum, diesmal zusammentreffend mit einem Adrenalinversuch, über den weiter unten berichtet werden wird, Fieber bis 38,2° Höhe mit den gleichen Erscheinungen an den Hautinfiltrationen und im Blutbild wie beim ersten Anfall auf, in sechs Tagen vorübergehend. Pathologische Harnbefunde waren auch in dieser Zeit nicht zu erheben, die Diazoreaktion stets negativ, der Stuhlgang wie sonst regelmäßig und normal. In den letzten Tagen des Klinikaufenthaltes traten am rechten unteren Augenlid, danach am linken oberen je ein kleines lividrotes prall-elastisches halbkugeliges Gebilde auf, wie sie sich seit dem Eintritt in unveränderter Größe am Hinterhaupt befanden; ihre massive Konsistenz wie der Anblick bewiesen, daß es nicht einfache, oberflächliche Epidermisabhebungen, also Blasen waren, sondern daß aus der Tiefe der Cutis heraus die Vorwölbung stammte. Von diesen kleinen Tumoren schwoll der erste bis zur Größe eines Kirschkernes an, kam dann auf der Kuppe zum Platzen und entleerte in den folgenden Tagen helles klares Serum z. T. mit Blut vermischt, dünn fließend, ohne daß indes die Geschwulst selbst an Umfang verlor oder sich rückbildete, von einer kleinen Eindellung der nunmehr durchlöcherten Kuppe abgesehen. Diese ganze Entwicklung ging ohne jeden Schmerz vonstatten. Am 8. VIII. verließ Patient auf eigenen Wunsch die Klinik, er fühlte sich gebessert, kräftig und gesund genug, seiner Landarbeit nachzugehen. Mit Ausnahme des altgewohnten „Beiß" fehlte ihm das Krankheitsbewußtsein.

Die Therapie bestand lokal aus den üblichen Mitteln wie Kühlsalbe, Alkoholbetupfung, Einpudern, feuchten Verbänden, Pyramidon mit Aspirin bei den Anfällen, im übrigen dauernder Arsendarreichung und Bestrahlung mit Höhensonne, die nur an den Fiebertagen unterbrochen wurde.

Das Krankheitsbild übersehend, haben wir also vor uns: eine im Vordergrund gleich des Betrachtens wie des Interesses stehende diffuse Infiltration der oberen Rumpfhälfte, des Halses und des Kopfes irgendwelcher spezifischer Natur mit über den ganzen Körper verbreiteten unspezifischen Krankheitsformen; Schwellungen geringer bis hochgradiger Art zahlreicher jedoch nicht aller Drüsen; eine mäßige Leukocytose mit exorbitanter Eosinophilie und geringer Lymphopenie; dabei eine der Schwere nach gering zu schätzende Tuberkulose; eine seltene Augenhintergrundserkrankung; vielleicht eine leichte psychische „Einschränkung"; Beginn des Leidens anscheinend vor vielen (mindestens sechs) Jahren, Verlauf relativ gutartig, charakterisiert durch spontan auftretende Sensationen der infiltrativen Haut, mit Fieber und Allgemeinerscheinungen einhergehend, schließlich Bildung zweier kleiner Hautknötchen. Therapeutische Beeinflußbarkeit gering.

Die anamnestischen Angaben, der klinische Verlauf und schließlich die Art der Hautinfiltration in Verbindung mit dem pathologischen Blutbilde ließen den Gedanken an eine leukämische oder pseudoleukämische Erkrankung aufkommen. Da das Blutbild indes bis auf die Eosinophilie nach Art und Zahl der Elemente nichts Charakteristisches



bot, schien eine Prüfung der Funktionstauglichkeit der blutzellenbildenden Organe geboten.

Longley und Elliot[1]) haben nämlich gezeigt, daß das Adrenalin eine leistungsteigernde Wirkung auf bestimmte Körperfunktionen gleich der Reizung der zu diesen Organen führenden Sympathikusfasern ausübt; diese Wirkung soll sich auch auf nicht sympathisch innervierte Organe erstrecken, vor allem auf die des blutbereitenden Systems. Bertelli und Falta[1]) stellten eine Vermehrung der roten Blutkörperchen nach Adrenalininjektion fest. Frey[1]) gibt als Regel in der ersten halben Stunde nach Adrenalininjektion starke Lymphocytose an, die von einer Polynucleose mit Abfall der Lymphocyten gefolgt sein soll. Nach

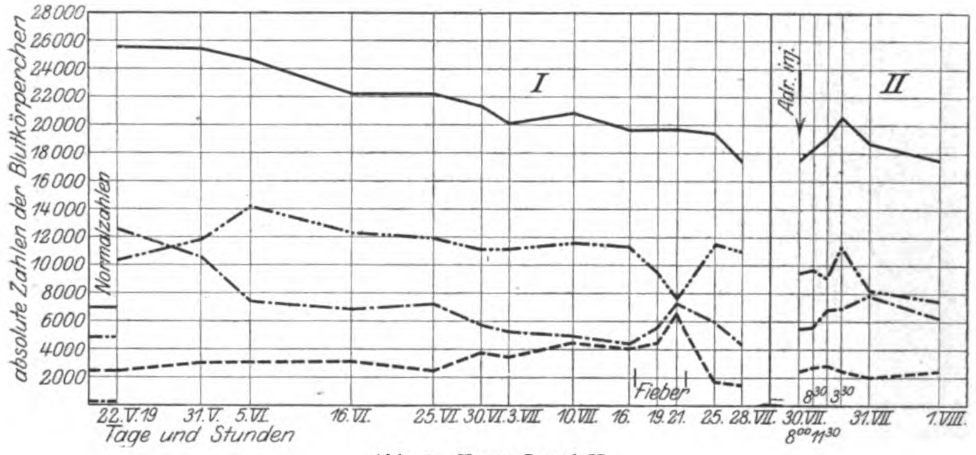


Abb. 1. Kurve I und II.

Wasserberg und Skorczewski[1]) würden diese Erscheinungen durch eine direkte chemotaktische Wirkung des Adrenalins auf die blutbildenden Organe verursacht. Der Gedanke lag nahe, daß ein irgendwie pathologisch verändertes Organ auf diesen Reiz hin dem Wesen seiner pathologischen Veränderung gemäß reagieren würde, daß z. B. ein myeloisch erkranktes Knochenmark mit einer vermehrten Bildung und Ausschwemmung myeloischer Zellen antworten würde, daß man auf diese Weise Zellformen zu sehen bekäme, die bei dem sonstigen sublymphämischen oder subleukämischen Blutbild nicht vorhanden waren und daß auf diesem Wege vielleicht die Diagnose einer Bluterkrankung gestellt werden könnte. Veröffentlichungen über Untersuchungen und Anwendung dieser Adrenalinreizmethode scheinen nicht vorzuliegen[2]).

Kurve II zeigt den Verlauf des ersten Adrenalinversuchs. Er ist charakterisiert durch eine allgemeine Vermehrung der weißen Blut-

[1]) Zit. bei Borchardt.

[2]) Herrn Dr. Seyderhelm, Ass.-Arzt der II. med. Klinik, der in persönlicher Mitteilung meine Aufmerksamkeit hierauf lenkte, möchte ich hiermit meinen Dank aussprechen.



körperchen (die roten blieben fast gleich an Zahl), durch ein geringes Ansteigen der Lymphocytenzahl und eine bedeutende Ausschwemmung von eosinophilen Zellen. Der Vergleich mit Kurve I letzter Teil zeigt auffallende Ähnlichkeit mit der Änderung des Blutbildes während der Fiebertage vom 18.—25. VII. Was damals sich im Verlauf von sieben Tagen vollzog, trat nach der Adrenalininjektion im Verlauf weniger Stunden teilweise ein: Sinken der Zahl der polynucleären Zellen mit kurz vorübergehender Steigungszacke, Hinaufschnellen der Eosinophilen, nur die Lymphocytose blieb aus. Aus dieser Tatsache irgendwelche Schlüsse zu ziehen, erlaubte uns die weitere merkwürdige Ähnlichkeit zwischen den klinischen Erscheinungen dieses Versuchs mit jener spontanen Blutbildänderung nicht. Auch hier traten Fieber, Kopfweh, sogar lokal heftige Entzündung, Schwellung, teigiges Ödem und verstärktes Jucken auf. Wir folgerten daraus, daß es sich mit Wahrscheinlichkeit um ein zufälliges Zusammentreffen mit spontanen Erscheinungen handelte. Ein zweiter, am 6. VIII. angestellter Versuch, bestätigte diese Vermutung: Fieber und Lokalreaktion blieben aus, das Blutbild änderte sich zwar, jedoch in anderer Weise (siehe Kurve III): äußerst steiler Anstieg der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen bis zur $2^1/_2$fachen Höhe

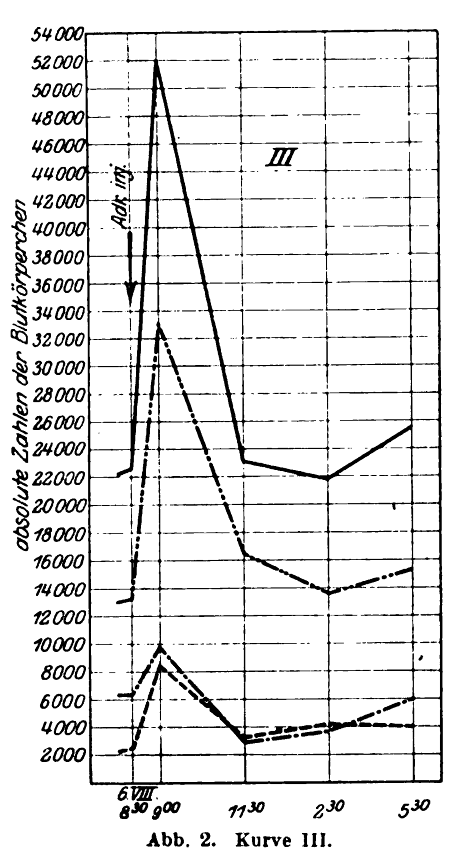


Abb. 2. Kurve III.

des Standes der vorigen Tage, hauptsächlich bedingt durch enorme Vermehrung der polynucleären, bei mäßiger Beteiligung der eosinophilen Zellen nud noch geringerer der Lymphocyten; ganz der sonstigen Höhe der Lymphopenie, d. h. einer verminderten Lymphocytenbildungsmöglichkeit entsprechend, b l e i b t a u c h h i e r d i e ü b e r s c h i e ß e n d e v o n d e n o b e n g e n a n n t e n A u t o r e n b e i e i n e m g e s u n d e n h ä m a t o p o e t i s c h e n S y s t e m f e s t g e s t e l l t e L y m p h o c y t e n v e r m e h r u n g a u s. Das war beiden Versuchen gemeinsam. Aus dieser Tatsache schlossen wir, daß i r g e n d e i n K r a n k h e i t s w e s e n d i e l y m p h a t i s c h e n O r g a n e e r g r i f f e n h a b e n m ü s s e und es ihnen unmöglich mache, dem experimentellen Reize wie ein

gesundes Organ leistungsfähig zu folgen. Um eine Störung im Vorgang der Ausschwemmung kann es sich nach den Angaben Nägelis nicht handeln; dieser Autor sagt, daß als hauptsächliche Ursache in den Schwankungen der Blutbilder nicht eine Änderung in dem Umfange der Ausschwemmung, sondern nur eine Änderung in der Cytogenese selbst in Betracht komme. Die Vermutungsdiagnose Lymphogranulomatosis cutis gewann damit an Wahrscheinlichkeit, gesichert wurde sie durch die histologischen Befunde exstirpierter Organstücke.

Es wurden Stücke der weniger infiltrierten Haut an der Brust, der wulstigen, derben Haut am Nacken und ebendort eine Drüse exstirpiert.

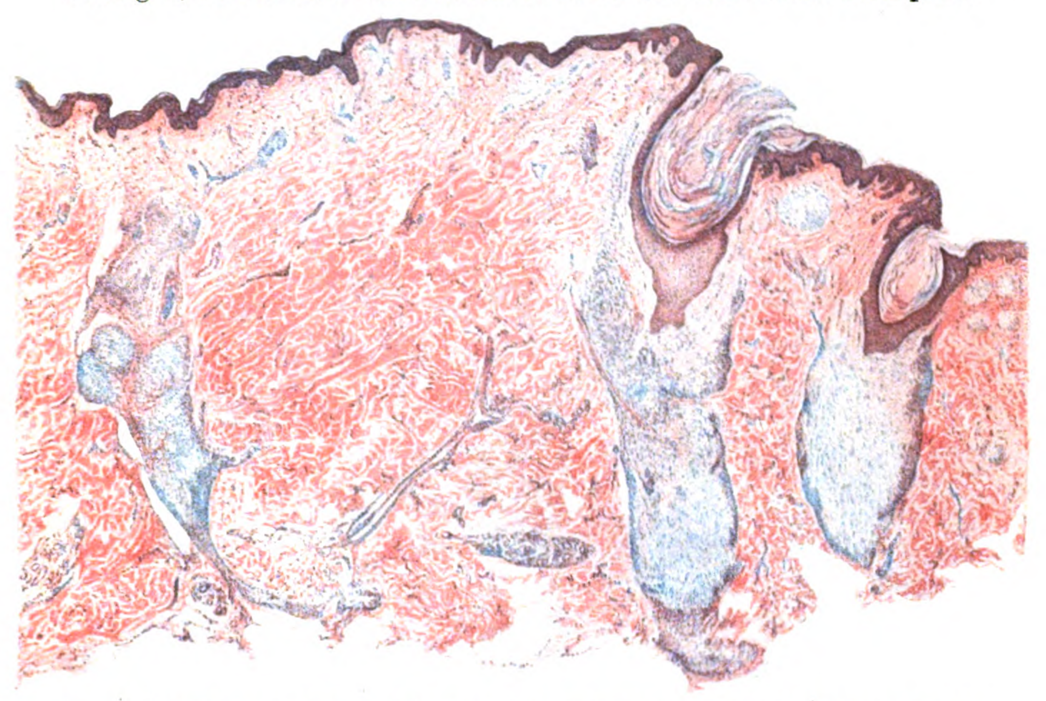


Abb. 3. Übersichtsbild eines Hautschnittes mit Zellinfiltraten. Leitz Obj. I. Okular 1, Tub. 170. Vergrößg. 25 : 1. Modifizierte May-Färbung.

Von diesen Objekten wurden etwa 250 Schnitte hergestellt und mit Hämatoxylineosin, Hämalauneosin, mit Methylgrünpyronin nach Pappenheim und Pappenheim-Unna, mit ploychromem Methylenblau, nach van Gieson, nach Gram, nach Ziehl, nach May und Giemsa und auf Weigerts Elasticamethode gefärbt (s. Abb.).

Die etwa 6—8 mm langen und 3—6 mm breiten Sagittalschnitte der Brusthaut boten mikroskopisch folgendes Bild: Die Epidermis zeigt stellenweise eine sehr starke Hyperkeratose ohne kernhaltige Hornzellen; an diesen Stellen findet sich manchmal ein Mangel des Keratohyalins (Parakeratose); an den übrigen Stellen eine deutliche Granulosis (4—6 Zellreihen). Das Stratum lucidum ist gehörig ausge-

prägt. Die Stachelzellenschicht ist, besonders in den Interpapillarräumen, verbreitert; hier finden sich vereinzelte Wanderzellen. In der Basalzellenschicht sieht man starke Pigmentvermehrungen. Die Papillen sind leicht verbreitert, stellenweise abgeflacht, weisen sonst keine Besonderheiten auf. Eigentliche Veränderungen finden sich in der subpapillaren Cutis und in den tieferen Cutisschichten: rings um die Follikel herum, die stellenweise auffallend ausgebuchtet sind, liegen, in der Höhe der Papillarschicht schmal beginnend, in die Tiefe der Cutis hinein breit ausladend, etwa von der doppelten Breite des Follikels,

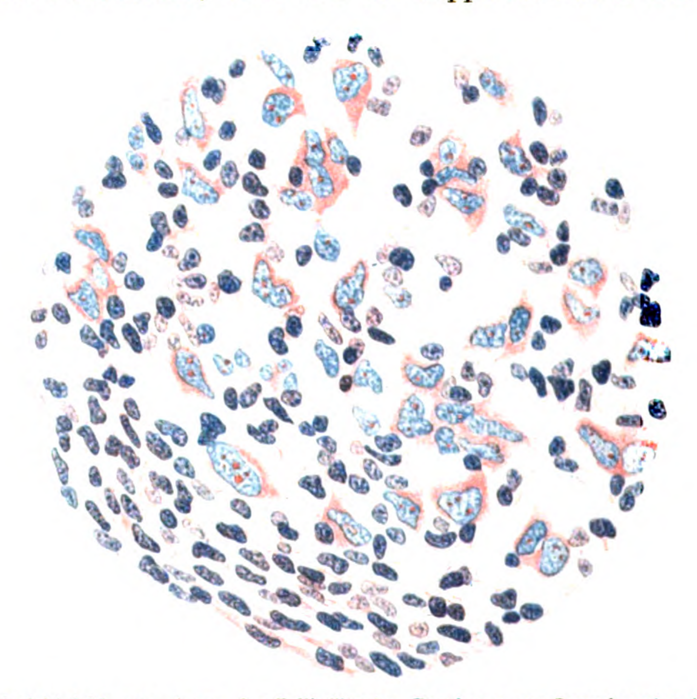


Abb. 4. Gesichtsfeld aus einem der Zellinfiltrate; Randzone aus Lymphocyten in der Hauptsache bestehend, nach der Mitte zu ein- und mehrkernige Sternbergsche Riesenzellen. Zeiss Obj. $^1/_{12}$, Okul. 4, homogene Imersion. Metylgrün-Pyronin-Färbung (Pappenheim-Unna).

auf diese Weise die Gestalt einer Birne oder einer Nuß wohl je nach der Schnittführung zeigend, Nester zelliger Elemente wie in natürlich ausgesparten Hohlräumen. Die Abgrenzung solcher Nester gegen das übrige Gewebe ist wohl konturiert, fast wie mit dem Messer geschnitten, und zeigt nur an den Halsstücken in der Papillarschicht verstrichene fließende Übergänge. An den Rändern zeigt das Zellnest einen tiefdunklen Saum, in der Mitte lichtere Stellen. Schon bei schwacher Vergrößerung erkennt man, daß randständig Zellen dunklerer Art dicht gedrängter beieinander liegen, als die größtenteils helleren in lockerem Gefüge in der Mitte. Bei starker Vergrößerung und Ölimersion sieht man in dem Zellnest eine erstaunliche Mannigfaltigkeit der Gebilde, besonders gut und deutlich bei der Pappenheim-Färbung: kleine und

große Lymphocyten, Mast- und eosinophile Zellen, spindelige Bindegewebs-, großblasige Endothelzellen, Zellen von Epithelcharakter, Plasmazellen mit tiefrotem Protoplasma von ovaler Form mit einem stumpfen breiten, und einem spitzen Ende, in dessen Kuppe ein pyknotischer Kern, ein Radspeichenkern, manchmal mit diffus lichtem Hof umgeben, liegt. Die wichtigste Entdeckung stellen aber vereinzelte, verschieden große, z. T. dunkelrote, z. T. etwas blasser als die Plasmazellen gefärbte, ganz fein und leicht granulierte, oft und dann meist einseitig verwaschene Grenzen bildende Zellen polygonaler Form, zuweilen plump eckigen, manchmal schmal ausgezogenen Charakters dar, in denen wahllos bald in der Mitte, bald an den Seiten, in den Fortsätzen gar über den Rand hinausragend, ein oder mehrere Kerne liegen; Kerne, z. T. wie die der Plasmazellen tief dunkel, dann gewöhnlich rund, oder



Abb. 5. Typen Sternbergscher Riesenzellen aus der Halsdrüse. Zeiss Obj. $^1/_{12}$, Okul. 4, homogene Imersion, Vergr. 8 : 2, gefärbt wie Bild 2.

wie die der Epitheloid- oder Endothelzellen blaßblau; die Umrahmung wie mit der Tuschfeder gezogen, dann meist oval, nierenförmig, vielfach gebuchtet oder gelappt, mit feinem Chromatingerüst, in denen ein oder mehrere leuchtend rote Nucleoli dem ganzen Gebilde ein auffallendes Gepräge geben. Es sind das die Sternbergschen Riesenzellen. Er selbst beschreibt sie:

„Größere protoplasmareiche Zellen mit großen, dunkelgefärbten Kernen, die nicht so selten mehrfach zu zweien und dreien oder auch gelappt erscheinen. Vereinzelte solche Zellen besitzen eine größere Anzahl (bis zu 5 und 6) Kernen. An manchen sind die Kerne auffallend groß, rund und enthalten sich mit Eosin tingierende Kernkörperchen, oder, was seltener der Fall ist, die Kerne sind blaß gefärbt und enthalten einen oder zwei sich mit Eosin färbende Nucleolen. In der Mehrzahl sind sie chromatinreich."

So sahen die Zellen aus, die Sternberg bei jener „eigenartigen, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Tuberkulose", der jetzt benannten Paltauf-Sternbergschen Lymphogranulomatosis in den Lymphdrüsen fand. Groß, der, wie bereits erwähnt, die erste Lymphogranulomatose der Haut diagnostizierte, beschrieb diese Riesenzellen, die er in den Tumoren der Haut fand, folgendermaßen:



„Sie charakterisieren sich durch einen (bei Methylgrün-Pyroninfärbung rot) sich sehr intensiv färbenden Protoplasmaleib, der häufig mit plumpen Fortsätzen versehen ist. Der Kern, sofern er einfach geformt und in der Einzahl vorhanden ist, zeigt ein zartes, lockeres Chromatingerüst mit einem oder mehreren großen Kernkörperchen, meist jedoch enthält eine solche Zelle polymorphe unregelmäßig gelappte Kerne, deren einzelne Anteile gelegentlich selbständig werden, so daß eine echte Mehrkernigkeit zustande kommt. Die Kerne sind unregelmäßig in der Zelle verteilt, bald mehr zentral, bald peripher gelagert, niemals bieten aber diese mehrkernigen Zellen ein Aussehen dar, welches an die Langhansschen Riesenzellen auch nur im entferntesten erinnern würde."

Der Ähnlichkeit der histologischen Bilder überhaupt in seinem und unserem Falle halber sei Groß' weitere Beschreibung hier angeführt:

„Man sieht Anhäufungen von Plasmazellen, welche sich hier durch den leuchtend roten, krümeligen Plasmaleib, den chromatinreichen, an die Zellwand gerückten Kern scharf abheben, dazwischen Zellen, welche größer sind als Plasmazellen, tinktoriell sich wie solche verhalten, aber von ihnen durch den blasser gefärbten, manchmal nur in seinen Konturen wahrnehmbaren Kern differenzieren lassen. Die erwähnten großen, für das Gewebe charakteristischen Zellen zeigen ein blaßrotes, mehr verwaschenes Protoplasma; in dem chromatinreichen Kerne ein oder mehrere leuchtend rot gefärbte Kernkörperchen. Die gleichen Farbennuancen zeigen Zellen, welche nach der Form ihres Plasmaleibes nach dem blassen zentral gelagerten Kerne als Bindegewebszellen anzusprechen sind. Vor allem gemeinsam mit den Riesenzellen ist ihnen der leuchtend rote Innenkörper. Einen solchen weisen weder die Lymphocyten noch die Plasmazellen und deren Abkömmlinge auf."

Nur von dieser letzteren Darstellung weicht unser Befund ab. Wir fanden ganz einwandfreie Plasmazellen mit dunklem Protoplasmaleib, randständigem, von lichtem Hof umgebenen Kern, die die gleichen rotgefärbten Kernkörperchen wie die Riesenzellen aufwiesen. Auch Unna hat bereits solche Zellen beschrieben und gerade diesen Befund seiner Hypothese über die Abstammung der Plasmazellen von den Bindegewebszellen zugrundegelegt.

Was die Art der Anordnung des Aufbaues dieser zelligen Infiltrate in unseren Schnitten angeht, so ist darüber folgendes zu sagen: Kleinere Nester weisen fast nur kleine und große Lymphocyten auf, zeigen randständig ein paar baso- oder acidophil gefärbte polynucleäre Leukocyten und Plasmazellen, während nach der Mitte zu Endothel- und Epitheloidzellen sich finden. In den größeren Nestern liegen randständig die Zellen dicht beieinander, es überwiegen die kleinen Lymphocyten um ein Vielfaches, Mastzellen, auch einige eosinophile Zellen sind dazwischengestreut. Nach der Mitte zu wird das Gefüge lockerer, der Zellverband loser, es überwiegen Bindegewebs-Epitheloid-Endothel-Zellen; vereinzelt liegen Riesenzellen, von denen die Mehrzahl klein, wenige größer sind. Zwischen diesen liegen nur noch verstreut kleine Lymphocyten. Auffallend ist, daß in dem ganzen Zellnest außer den mehr oder minder erweiterten Capillar- oder Lymphgefäßen sich nur ab und zu ein zartes Bindegewebsgerüst mit äußerst spärlichen Resten



elastischen Gewebes, das in der übrigen Haut unverändert ist, als Stroma findet. Das ganze Zellnest ist wie an den Follikelkörper oder einen Arektormuskel angeheftet. Die Gebilde der Umgebung sind bis auf stark vergrößerte Schweißdrüsen und ebenso wie in den Zellnestern erweiterte Gefäße nicht wesentlich verändert.

Die Haut des Nackens bietet ein etwas anderes Bild; unter der mehr wie auf der Brust im ganzen abgeflachten Epidermis findet man außer den nesterförmigen Zellinfiltraten, die an sich auch zahlreicher hier sind und z. T. tiefer in der Cutis in den drüsigen Teilen liegen und keinen Zusammenhang mehr mit irgendeinem anderen normalen Gebilde wie auf der Brust mit den Haarfollikeln erkennen lassen, diffus im Gewebe verstreut, kleine und größere, nicht in sich geschlossene Zelleinlagerungen, die nicht die Zusammensetzung, den Bau des granulomatösen Systems zeigen, sondern unregelmäßig zerstreut im bindegewebigen Stroma liegen, Elastica, Drüsenknäuel usw. ohne Veränderung lassend.

Das Bild der Drüse ist folgendes: Schon bei der Exstirpation fiel auf, daß beim Durchschneiden keine nach Form und Farbe einheitliche Schnittfläche sich bot, sondern daß der eine Teil jeder Hälfte weißlich aussah und glatt blieb, während der andere Teil mehr gelblich schien und leicht vorquoll. Auch histologisch ist dieser Unterschied erkennbar; während die eine Drüsenhälfte bei Methylgrün-Pyroninfärbung fast nur blaue Lymphocyten enthält, die in großen dichten Zügen und Strängen liegen, so daß Lymphfollikel nur noch vereinzelt zu erkennen sind, sieht man (schon mit dem unbewaffneten Auge) die andere dickere Hälfte mehr rötlich gefärbt. Bei schwacher Vergrößerung erkennt man ganze Züge roter und dunkelroter, kleiner und großer Zellen z. T. im Haufen beieinanderliegend, fast die Hälfte aller Zellen ausmachend. Die starke Vergrößerung läßt sie in der Hauptsache als Plasma- und zum kleineren Teil als Riesenzellen der oben beschriebenen Art erkennen; dazwischen finden sich wieder zahlreiche Endothel- und Epitheloidzellen, selten nur Mast- und eosinophile Zellen; in dünneren Zügen liegen kleine und große Lymphocyten; auch in diesem Abschnitt der Drüse ist kaum noch ein wandständiger, wohlgebildeter Lymphfollikel zu erkennen. Wie die zelligen Infiltrate der Haut, ist auch die Drüse stromaarm. Außer den Einlagerungen polymorpher Zellen und dem systemlosen Durcheinander der bodenständigen Elemente finden wir in der Drüse nichts Pathologisches, vor allem keine Nekrosen, keine bindegewebige Induration, keine Tuberkel, keine Langhansschen Zellen. Die Ähnlichkeit des Bildes der Drüse und den zelligen Infiltraten der Haut ist außerordentlich auffallend, wenn auch in der Haut die Riesenzellen in geringerer Zahl vertreten sind. So bietet auch die Drüse das Bild der Sternbergschen Lymphogranulomatosis. Bakterienbefunde wurden nicht erhoben.



Autor und Fall	Klinische Symptome	Blutbild	Haut	Dauer	Obduktionsbefund
1. Groß, 1906, männl., 21 Jahre	Allgem. Drüsenschwellg. Milzvergrößerung. Tbc. pulm.	Geringe Leukocytose, keine Eosinophilie	Tumoren, kl. Infiltrate aus Gran.-Gew. mit Sternbergzellen	ca. 1 Jahr	Paltauf - Sternbergsche Lymphogranulomatose
2. Hecht, 1909, männl., 32 Jahre	Allgem. Drüsenschwellg. keine Milzvergr., keine sonstige Erkrankung	Geringe neutrophile Leukocytose, keine Eosinophilie	Tumoren, kleine Infiltrate, aus Gran.-Gew. mit Sternbergzellen	ca. 5 Jahre	?
3. Neumann und Pick, 1909, weibl., 37 Jahre	Hals- und Achseldrüsenschwellung. Milzvergr., Hautjucken, keine sonstige Erkrankung.	Geringe Leukocytose, keine Eosinophilie	Tumoren aus spez. Gran.-Gew. mit Sternbergzellen	7 Monate bei Veröff.	—
4. K. Ziegler, 1911, männl., 43 Jahre	Leistendrüsenschwellungen. Milzvergröß. erst im letzten Stadium	Neutrophile Leukocytose	Tumoren aus spez. Gran.-Gew. mit Sternbergzellen	$2^1/_2$ Jahre bei Veröff.	—
5. Nobl, 1911, männl., 21 Jahre	Allgem. Drüsenschwellg., keine Milzvergrößerung. Fieber. Schwitzen, sonst keine Erkrankg.	Wechselnd starke Leukocytose, geringe Eosinophilie	Tumoren, kl. Infiltrate aus spez. Granul.-Gew. mit Sternbergzellen	$1^1/_2$ Jahre bei Veröff.	—
6. Bruusgard, 1911, männl., 24 Jahre	Allg. Drüsenschwellung, keine Milzvergröß., Fieber, keine sonst. Erkrankung	Leukocytose	Tumoren, kl. Infiltrate	1 Jahr	Lymphosarc. gland. Histol. mehr der Paltauf-Sternbergsche Lymphogran. ähnelnd.
7. Heinz, 1912, männl., 38 Jahre	Hals- und Achseldrüsenschwellung, keine Milzvergr., Fieber, Lungentuberkulose	Anfangs Eosinophilie, später o. B.	Tumor, histolog. auf Sarkom hinweisend	$^1/_2$ Jahr	Tbc. und Lymphogranulomatosis
8. Arndt, 1912, männl., 44 Jahre	Hals- und Achseldrüsenschwellungen, keine Milzvergröß., Jucken, Fieber, Nachtschweiße, Durchfälle, keine sonst. Erkrankung	Hyperleukocytose, keine Eosinophilie	Tumoren und kl. Infiltrate aus spez. Gran.-Gew. mit Sternbergzellen	Nach Anamnese 20 Jahre, in Beobachtg. 1 Jahr	?
9. Heuck, 1912, männl., 21 Jahre	Allg. Drüsenschwellgn., keine Milzvergr., Lupus	Geringe Eosinophilie	Tumoren aus spez. Granul.-Gew. mit Sternbergzellen	$1^1/_4$ Jahr bei Veröff.	—
10. Reinsberg, 1912, männl., 9 Jahre	?	o. B.	Tumoren, kl. Infiltrate	?	?
11. Königstein, 1913, weibl., 22 Jahre	Wenig vergröß. Drüsen, Fieberschübe mit Hautsensationen, Haarausfall, Infiltr. beider Lungen, Pyopneumothorax	?	Tumoren, Atrophie, ausgedehnte Infiltrate aus spez. Granul.-Gew. mit Sternberg- u. Riesenzellen	3 Jahre	Malignes Granulom d. Haut, Infiltr. beider Lungen. Pyopneumothorax. keine Tbc-Bazillen
12. Rusch, 1914, männl., 79 Jahre	Multiple Drüsenschwellg. besond. Leisten, keine Milzvergr., Fieber	o. B.	Tumoren	?	Lungentuberk. und Lymphogranulomatosis
13. Hoffmann, 1915, männl., 37 Jahre	Multiple Drüsenschwellung., keine Milzvergr., Nachtschweiße, sonst keine Erkrankung	4% Eosinophilie	Tumoren aus Sternberggewebe	1 Jahr bei Veröff.	—

Autor und Fall	Klinische Symptome	Blutbild	Haut	Dauer	Obduktionsbefund
14. Weinberg, 1917, männl., 22 Jahre	Multiple Drüsenschwellungen bes. am Hals, Milzvergr. erst im letzten Stadium, Hautjucken, Schweißausbrüche, Fieber, erhöhte Pulsfrequenz	Starke Leukocytose, keine Eosinophilie	Tumoren aus spez. Granul.-Gew. mit Sternbergzellen	?	Makrosk. Lymphosarkom, histolog. Lymphogranulomatosis
15. Kren, 1919, männl., 40 Jahre	Leistendrüsenschwellg., Fieber, Milz?	?	Tumoren, Ulcera aus „recht eigentümlichem Gran.-Gew.“, gummös?	$4^{3}/_{4}$ Jahre	Lymphogranulomatosis
16. Eigener Fall, 1919, männl., 51 Jahre	Multiple Drüsenschwellg., keine Milzvergr., Hautjucken, Fieberschübe mit Hautsensationen, Schweißausbrüche	Leukocytose und exorbitante Eosinophilie	Tumoren, ausgedehnte Infiltrate, aus spez. Gran.-Gew. mit Sternbergzellen	Mindestens 6 Jahre bei Veröff.	—

Um die Eigenart dieses neuen Falles von Lymphogranulomatosis cutis erkenntlich zu machen, seien im Vorstehenden die wesentlichen Daten klinischer, hämatologischer und pathologischer Art, soweit sie angegeben, aus allen bisher veröffentlichten Fällen von Lymphogranulomatosis cutis tabellarisch angeführt.

Wir betonen, daß wir im Sinne von Groß, Arndt und Kren nur jene Fälle als echte Hautlymphogranulomatosen aufzählen, bei denen die Haut spezifisch erkrankt war, d. h. histologisch typisch Sternbergsches Granulationsgewebe aufwies. Daher mußte auch der bei der Fertigstellung dieser Arbeit bekannt gewordene Fall von Dössekker aus unserer tabellarischen Betrachtungsreihe ausscheiden; er ist indes derart außerordentlich interessant, daß eine kurze Wiedergabe des Vergleiches wegen berechtigt erscheint. Es handelt sich um eine 54 jährige Frau, die klinisch außer Fieberschüben, Leukocytose, hochgradiger Eosinophilie (20%) nichts Charakteristisches aufwies, vor allem keinerlei Lymphdrüsenschwellungen hatte und die eine ulcerierende Kopfgeschwulst darbot. Die Autopsie ermöglichte die Diagnose Lymphogranulomatosis, indes wieß der histologische Befund der Hautgeschwulst kein Sternbergsches, sondern ein „atypisches“ Granulationsgewebe auf. Ein Fall sui generis also, der dem von Kren beschriebenen ähnlich ist, sowohl hinsichtlich Art der Hauterscheinungen als auch wegen der Ätiologie (primäre erzogene Hautläsion), und der sich dem unsrigen durch seine hochgradige Eosinophilie verwandt zeigt [1]).

Bevor wir auf die Unterschiede, die zwischen den einzelnen Fällen bestehen, eingehen, dürfte es interessant sein, die gemeinschaftlichen Merkmale dieser Hautfälle mit den Formen der Lymphogranulomatosis der inneren Organe zu vergleichen. Wir folgen da insbesondere den Arbeiten von K. Ziegler, Borsutzky und Ranke und finden zunächst die übereinstimmende Beobachtung, daß die Lymphogranulomatosis beim männlichen Geschlecht häufiger vorkommt, als beim weiblichen, daß die Lymphogranulomatosis durchschnittlich um das 28.

[1]) Der von Kren aufgezählte Fall Pringles fehlt, da er nicht im Original (englische Literatur) zugänglich war.



Lebensjahr auftritt (Herxheimer), daß sie aber auch bei Kindern und Greisen anzutreffen ist. Was die klinischen Erscheinungen angeht, so fällt ein Unterschied auf zwischen jenen und unseren Erfahrungen, der außerordentlich wesentlich zu sein scheint und auf den bisher noch nicht hingewiesen worden ist. Während nämlich sämtliche Autoren, die über Lymphogranulomatosis überhaupt berichten, eine Milzvergrößerung für nahezu konstant halten, ergibt sich aus unserer Zusammenstellung, daß nur in 2 von 16 Fällen (von den zwei Vergrößerungen im Endstadium klinischen Verlaufs abgesehen) also in $^1/_8$ aller Fälle dieselbe anzutreffen war. Diese Tatsache erscheint uns aus Gründen, die an späterer Stelle dieser Arbeit erörtert werden sollen, der Beobachtung wert zu sein.

Über das Blutbild sagen unsere Hautfälle nichts Neues. Auch bei der übrigen Lymphogranulomatosis ist dasselbe uncharakteristisch, eine neutrophile Leukocytose mittleren Grades am häufigsten und eine Eosinophilie mäßigen bis beträchtlichen Grades zuweilen zu finden, wenn auch eine derartig hohe Eosinophilie, wie sie unser Fall zeigt, bisher noch nicht beobachtet worden ist.

Vielleicht sind mit der Anwendung des Adrenalinversuchs in Zukunft neue Gesichtspunkte für die hämatologischen Symptome der Lymphogranulomatosis zu gewinnen.

Die Dauer der Erkrankung in unseren Fällen entspricht ganz den Zahlenwerten der inneren Klinik. Erhebungen über Ätiologie, Impfversuche, Bakterienfunde anzustellen, erschien uns bei der kleinen Zahl und Art unserer Fälle unnötig. Nur Massenuntersuchungen, die nach einheitlicher Methodik bei ausgewählten, vor allem tuberkulosefreien Fällen angestellt werden, dürften auf diesem Gebiete Erfolge bringen und die zahllosen widersprechenden Befunde bisheriger Untersuchungen erklären.

Interessanter und auffallender als die Unterschiede der kleinen Gruppe der Hautfälle zu der unübersehbar großen der übrigen Lymphogranulomatosis dürften die Eigentümlichkeiten sein, die den von uns mitgeteilten Fall vor den anderen rubrizierten auszeichnen.

Während nur in einem Falle von einer mäßigen Eosinophilie berichtet wurde, fanden wir eine exorbitante: 12 520 eosinophile Zellen im cmm bedeuten ungefähr das 60fache der normalen Zahl. Auffallend und bemerkenswert war, daß bei dieser Unsumme von eosinophilen Leukocyten so gut wir gar keine eosinophilen Myelocyten anzutreffen waren, was sonst die Regel darstellt. Woher nun diese Eosinophilie? Nach Naegeli entsteht die besonders starke Leukocytose einer einzelnen Zellart durch elektive funktionelle Reizung einer Partialkomponente eines leukocytenbildenden Gewebes. Als Beispiele sind allgemein für Eosinophilie bekannt: Scharlach, Helminthiasis, Anaphylaxie bei



Injektion von körperfremdem Eiweiß, Quecksilberdermatitis. So soll auch die Eosinophilie als Begleiterscheinung vieler Hauterkrankungen, vor allem bei toxischen Exanthemen auf dem Abbau parenteralen Eiweißes beruhen. Vorsicht scheint indes dieser Deutung gegenüber geboten zu sein, wenn man bedenkt, daß viele spezifische Hautkrankheiten, wie z. B. die Mycosis fungoides ohne Eosinophilie einhergehen. Pappenheim spricht sich im Sinne Nägelis dahin aus, daß anaphylaktisch abgebautes autogenes oder helminthisches Eiweiß direkt eosinotaktisch wirkt. Nattan-Larrier und Parvu[1]) schreiben den Eosinophilen auch bakteriphage Eigenschaften zu. Barker[1]) gibt an, daß die Granula der eosinophilen Zellen eisenhaltig sind; nach Fischl[1]) kommt ihnen infolge dieses Eisengehaltes eine oxydative durch Kontakt wirksame, zur Peroxydase führende katalysatorische Wirkung zu. Auf Grund dieser Anschauungen könnte ein Zusammenhang der Eosinophilie mit der ausgedehnten Hauterkrankung als möglich angenommen werden. Auffallend bliebe dann, daß weder in der Haut noch in der Drüse eine Vermehrung des eosinophilen Zellmaterials anzutreffen war, die einigermaßen der Bluteosinophilie entsprochen hätte. Jene, die Funktion und den Zweck der eosinophilen Zellen möglicherweise erklärenden Darlegungen reichen demnach nicht aus, deren pathologische Überproduktion in unserem Falle zu deuten. Zu einer anderen Auslegung dieser Eosinophilie gelangt man, wenn man der mehr allgemeinen Auffassung Naegelis folgt, etwa in der Richtung, daß man für manche Fälle von Lymphogranulomatosis einen besonders auf die Bildungsstätte der eosinophilen Zellen — das Knochemnark hauptsächlich — direkt wirkenden Reiz des lymphogranulomatösen Infektes annimmt. Der Umweg über die durch diesen Infekt verursachten Nekrosen oder pathologischen Stoffwechselprodukte erscheint um so irreführender, als zahllose Fälle dieser Krankheit mit Nekrosen keine Eosinophile zeigen, während in unserem Falle keine Nekrosen und dennoch hochgradigste Eosinophilie anzutreffen waren. Der Anstieg der eosinophilen Kurve in den Stadien klinischer Exacerbationen, die das schubweise Vordringen des lymphogranulomatösen Infektes äußerlich dartun, stützt des weiteren die Auffassung von dem direkt wirkenden Reize. Wie das Blutbild hinsichtlich der Eosinophilie im Falle Königstein, der, wie aufgeführt, ebenfalls sich durch große Hautinfiltrate auszeichnete, beschaffen war, ist aus der Veröffentlichung nicht zu ersehen. Einen Entscheid über diese Frage der direkt oder indirekt verursachten Eosinophilie können nur etwaige autoptische Befunde bringen.

Die bereits oben genauer beschriebenen Infiltrate geben des weiteren unserem Falle ein besonderes Gepräge. Riehl und v. Zumbusch haben Infiltrate des Gesichts bei der pseudoleukämischen Erythrodermie

[1]) Zit. bei Pappenheim.



beschrieben (leontiasisartige Facies). Kleinere, circumscripte Infiltrate des übrigen Körpers, vor allem über den Drüsenpaketen und mit diesen z. T. verwachsen, wurden von mehreren Autoren beobachtet (Neumann-Pick, Hecht, Arndt). Der von Königstein bekanntgegebene Fall wies außer zahlreichen Tumoren und unspezifischen Erscheinungen starre Infiltrationen der Haut am rechten Oberschenkel, Genitale und unterem Bauchbereich auf, die sich wie in unserem Falle z. T. in akuten, von hohem Fieber begleiteten Schüben bildeten. So kommt dieser Fall von Königstein dem unsrigen am meisten nahe. Bei keinem aller bisher beschriebenen Fälle fanden sich indes, von den knüppeligen Einlagerungen der oberen Rückenpartie und den erst in den letzten Tagen der Beobachtung aufgetretenen zwei kleinen Knoten abgesehen, derart diffus gleichmäßig sich über einen großen Teil der Körperoberfläche, Kopf, Hals, Brust und Rücken erstreckende Infiltrate, deren Charakter als unzweifelhaft spezifisch lymphogranulomatös im Sinne Sternbergs erkannt wurde. Ob mit diesem Befund unser Fall den anderen Fällen gegenüber einen Unterschied nur der Größe oder auch der Art nach darstellt, bleibt eine Frage. Spezifisch sind die Infiltrationen fast aller Fälle; Unterschiede in der Entstehung dieser spezifischen Infiltrate hinsichtlich Ursache (Toxine, infektiöses Virus, Geschwulstwachstum) und Entstehungsart (Lymph- und Blutweg, Nervenbahn, per continuum) sind wahrscheinlich.

Können wir nun bei dem derzeitigen Stande der Kenntnisse über die Lymphogranulomatosis cutis uns eine Vorstellung von ihrem Entstehen in physiopathologischer Hinsicht machen? Der Versuch scheint uns erlaubt, wenn wir uns folgender Umstände erinnern. Ehrlich (zit. bei Paltauf) nahm an, daß die Infiltrate der Haut bei leukämischen und pseudoleukämischen Erkrankungen mit der Ubiquität des lymphatischen Gewebes zu erklären seien. Den Pathologen (Ribbert) sind Lymphocytenansammlungen der Haut von einem Umfang, der nicht mehr durch Einwanderung, sondern nur durch Bildung von Lymphocyten an Ort und Stelle zu erklären wäre, bei allen möglichen Affektionen der Haut bekannt. Die Entwicklung und Leistungsfähigkeit lymphocytärer Keimanlagen in der Haut dürfte wie jede Organfunktion individuellen Schwankungen unterworfen sein (Arndt). Vergegenwärtigen wir uns weiter, daß die Lymphogranulomatose, in einer Drüsengruppe beginnend (zumeist am Hals), nach und nach auf andere übergreift, bis sie eine generalisierte Drüsenerkrankung darstellt, und erinnern wir uns des sonderbaren Umstandes, daß im Gegensatz zu den internen Fällen von Lymphogranulomatosis bei den Hauterkrankungen Milzvergrößerungen selten vorkommen, so scheint der Schluß nicht unberechtigt, daß die Individuen, bei denen die Lymphogranuloma



tosis spezifische Hauterscheinungen macht, eine besondere Aktivität ihrer Haut als lymphocytäres Organ besitzen, eine Reaktivität in lymphocytärer Hinsicht, die größer sein muß als die der Milz und sogar der örtlich weiter entlegenen Lymphdrüsengruppen. Die histologischen Befunde lassen deutlich verschiedene Stadien unterscheiden (Ziegler). Zunächst kommt es zu einer Hyperplasie der lymphocytenbildenden Organe, wohl um den Lymphocytenausfall der mit Granulationsgewebe bereits erfüllten Organe auszugleichen. So sahen wir auch in der Haut zahlreiche Ansammlungen und Nester von Lymphocyten ohne andere pathologische Gebilde. Die Haut beteiligt sich vikariierend für die erkrankten Drüsen ebenso oder sogar in stärkerem Maße wie andere Drüsen an der Lymphocytenbildung. Ob die hier gebildeten Lymphocyten wie die der Lymphdrüsen in den Kreislauf gelangen und bis zu welchem Grade überhaupt die Haut die Funktionen einer Lymphdrüse übernehmen und ersetzen kann, — solche Fragen sind wohl vorerst nicht zu entscheiden. Daß funktionelle Ähnlichkeiten in größerem Maße als wir bisher annehmen, vorhanden sind, dafür spricht die Tatsache, daß die Ähnlichkeit in der Art gleichwertiger pathogener Schädigungen eine außerordentlich auffallende ist. Die Haut, die die cytopoetische Funktion eines lymphocytären Organs übernommen hat, verfällt schließlich auch deren Erkrankung, der Granulomatosis, wie sie eben alle aufgeführten spezifisch lymphogranulomatösen Hauterkrankungen und insbesondere der von uns mitgeteilte Fall darboten.

Ein Wort erübrigt sich noch über die Ätiologie der Lymphogranulomatosis, über das Kapitel der Paltauf-Sternbergschen Erkrankung, das am heftigsten umstritten ist. Eine Infektion als Wesen der Ursache wird zwar allgemein anerkannt, doch ist man sich über den Erreger, noch weniger über den Modus der Erkrankung, vor allem aber nicht über seine von Sternberg bei der Abtrennung dieser Krankheit von der Hodgkinschen behauptete Zusammengehörigkeit oder gar Identität mit der Tuberkulose einig. Fest steht, daß in weitaus der Mehrzahl der Fälle die Lymphogranulomatosis mit einer Tuberkulose irgendwelcher Form vergesellschaftet ist, wie auch bei unserem Kranken. Fränkel und Much haben granuläre antiformin-, nicht säurefeste Stäbchen als Erreger beschrieben, sie als besondere Form der Tuberkelbacillen erklärt; ausländische, zuerst holländische, dann englische und amerikanische Forscher haben ein gleiches Virus gefunden (Ranke). Kochs Forderung, die experimentelle Krankheitserzeugung mit diesem Virus, ist indes noch von keinem Forscher einwandfrei erfüllt worden. Andererseits halten andere Autoren, so Benda, Warnecke, die Lymphogranulomatosis überhaupt nicht für eine eigene Erkrankung, sondern für einen Symptomenkomplex, der, sei es durch Tuberkulose, sei es



durch Lues oder andere chronische Infektionsprozesse oder deren Toxine, ausgelöst werden kann. Abgesehen davon, daß es außerordentlich schwer und in vielen Fällen wohl unmöglich ist, kombinierte Krankheiten und Folgezustände primärer als sekundär oder tertiär auseinanderzuhalten, scheint gerade bei den Dermatologen in letzter Zeit die Auffassung an Raum zu gewinnen, daß nicht die Art des Erregers, sondern die individuelle Reaktionsfähigkeit, insbesondere die der Haut die jeweilige Erkrankungsform bedinge und daß bei der Lymphogranulomatosis sogar das Krankheitswesen dadurch bestimmt werde.

So ist Kyrle der Anschauung, daß individuelle Disposition und Qualität der Reaktionsfähigkeit des Organismus im Sinne von Abwehr gegen irgendeinen „Infekt" die bestimmenderen Faktoren für die Art der Gewebsläsion sind als etwa Zahl und Gattung der Erreger. Das ist eine Auffassung, für die Syphilis und Tuberkulose die besten Stützen stellen könnten. Sicherlich spielt, wie wir bereits ausgeführt haben, in unserem Falle die Disposition eine große Rolle, auch wenn man sich der Anamnese erinnert, daß des Patienten Mutter ebenfalls diese Hauterkrankung gehabt haben soll, und Patient selbst von Jugend auf an Hautjucken, Schwitzen und Ausschlägen gelitten habe. Des weiteren haben Schridde und Arndt auf Grund je eines Befundes dargetan, daß auch der Typ der granulomatösen Gebilde, Epitheloid- und Sternbergzellen, nicht an die Lymphogranulomatosis gebunden sei.

Diese Erörterungen führen uns indes zu weit in das Gebiet der Hypothesen einer Erkrankung, zu der unser Fall auf dem Gebiete klinischer wie pathologischer Kenntnis genügend Sachliches beigetragen haben dürfte, um seine Veröffentlichung zu rechtfertigen.

Nachtrag.

R. S. ist Anfang Dezember 1919 in seiner Heimat gestorben. Dr. Hudler, dessen Liebenswürdigkeit ich die Mitteilung verdanke, schrieb, daß der Zustand des Kranken die letzte Zeit vor dem Tode „schrecklich" gewesen sei und erwähnt an besonderen Symptomen: „Kopfschmerzen, unausstehliches Jucken, Lederartigkeit der Haut, Zusammenschnüren der Brust mit Atmungsbeschwerden". Als Todesursache habe er bei der Leichenschau angegeben: „Brustkrämpfe, Atmungsinsuffizien". Eine Obduktion fand nicht statt.

Literatur.

Arndt, Virchows Archiv. **209**, 432. 1912. — Benda, Verhandl. d. dtsch. pathol. Gesellsch. 1904. — Borchardt, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 870. — Borsutzky, Diss. über Lymphogranulomatosis München 1919. — Bruusgard, Dieses Archiv. **106**, 105. — Dössekker, Dieses Archiv. **126**, H. 2. 1919. — Fränkel, Much, Münch. med. Wochenschr. 1910, H. 3. — Dies. Zeitschr. f.



Hyg. **67**, H. 3. — Groß, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **39**, H. 3, S. 405. 1906. — Hecht, Disses Archiv. **98**, 107. 1909. — Heinz, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **10**, 383. 1912. — Heuck, Dieses Archiv. **63**, 417. 1912. — Hoffmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 38, S. 1117. — Königstein, Verhandl. d. dtsch.-dermatol. Ges. Kongr. Wien. September 1913. (Archiv 1914). — Kren, Dieses Archiv. **75**, 561. 1919. — Kyrle, Dieses Archiv. **75**, 481. 1919. — Naegeli, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheit. 8, 57. 1915. — Ders., Blutkrankheiten. — Neumann-Pick, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 46, S. 2033. — Nobl, Dieses Archiv. **60**, 487. 1911. — Paltauf, Mraceks Handb. d. Hautkrankh. **4**, 2. — Pappenheim, Spezielle Pathol. und Therapie innerer Krankh. 8, 1. 1915. — Pinkus, Dieses Archiv. **50**. 1899. — Ranke, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 503. — Reinsberg, Dieses Archiv. **115**, 1102. — Ribbert, Virchows Archiv. **102**. — Richl, II. Internat. Dermatologenkongr. 1892. — Rusch, Dieses Archiv. **119**, 525. 1914. — Schridde, Aschoffs Lehrbuch der Pathologie. — Sternberg, Zeitschr. f. Heilkde. **19**, 1898. — Ders., Primärerkrankungen des lymphatischen Appar., Bergmann, Wiesbaden 1905. — Unna, Berl. klin. Wochenschr. 1892. — Weinberg, Zeitschr. f. klin. Medizin. **85**, 111. 1917. — Ziegler, K., Berl. klin. Wochenschr. 1911. — Ders., Die Hodgkinsche Krankheit, Jena 1911. — v. Zumbusch, Dieses Archiv. **74**, 57. 1917.

Die Veränderungen des Zentralnervensystems beim Typhus exanthematicus und ihr Verhältnis zu dem Prozeß in den Roseolen der Haut.

Von

Privatdozent Dr. **Friedrich Wohlwill.**

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg.)

Mit 6 Textabbildungen.

Obgleich die Haut wie kein anderes Organ vor den Augen des ärztlichen Forschers zutage liegt und dadurch nicht selten über das, was im Innern des Organismus vor sich geht, Nachricht zu geben vermag, so sind doch die Affektionen dieses Organs bei Allgemeinerkrankungen erst verhältnismäßig spät Gegenstand pathologisch-anatomischer Untersuchung geworden, einer Untersuchung, die dann gewiß oft ein interessantes Licht auf das vorliegende Leiden, insbesondere die Beteiligung des äußeren Integuments an ihm, zu werfen vermochte, aber im allgemeinen doch nur Ergänzungen und Erweiterungen an einem schon vorher bekannten Krankheitsbild vorzunehmen gestattete, ohne über das eigentliche Wesen der Krankheit völlig neuen Aufschluß zu gewähren. Den umgekehrten Weg ist die medizinische Wissenschaft beim Flecktyphus gegangen: eine pathologische Anatomie dieses Leidens existiert überhaupt erst, seitdem E. Fraenkel zunächst an vital excidierten Roseolen die histologischen Veränderungen an der Haut kennen lehrte. Fraenkel charakterisiert den Prozeß an der Haut bekanntlich als eine ganz eigenartige Erkrankung der den Roseolenbezirk versorgenden Arterie, die in erster Linie in einer umschriebenen Wandnekrose, des weiteren in dem Auftreten zelliger Knötchen besteht, welche vorwiegend aus gewucherten adventitiellen und periadventitiellen Zellen sich zusammensetzen. War so das pathologisch-anatomische Substrat für die einzige charakteristische, makroskopisch erkennbare Affektion und damit zugleich ein äußerst wertvolles Hilfsmittel für die intravitale Diagnose dieser Krankheit gewonnen, so hat Fraenkel schon in seiner ersten Abhandlung über dieses Thema darauf hingewiesen, daß diese Befunde „die Verpflichtung auferlegen, auch an den inneren Organen an Fleckfieber Verstorbener auf das Verhalten der Arterien zu fahnden,“ da, wenn sich hier ähnliche Veränderungen fänden, hierin die Möglichkeit

einer pathologisch-anatomischen Diagnose des Fleckfiebers gegeben sei, die, bis dahin auf recht uncharakteristische Befunde angewiesen, nie über einen nur geringen Wahrscheinlichkeitsgrad hinausgekommen war. Schon in einer weiteren Mitteilung, die Fraenkel im Ärztlichen Verein zu Hamburg im Juni 1914 machte, konnte er über Untersuchungen an inneren Organen berichten, welche die Anwesenheit analoger Gefäßerkrankungen und Knötchenbildungen in Herz, Leber, Niere, Hoden, Dura und Gehirn ergaben, und hierauf weist er mit erneutem Nachdruck in seiner 1917 erschienenen Abhandlung hin.

Eine ganze Reihe von Forschern hat seither diese Befunde in allen wesentlichen Punkten bestätigen und das Vorkommen der charakteristischen Affektion an den verschiedensten inneren Organen feststellen können. Unter diesen letzteren nimmt das Gehirn eine besonders bevorzugte Stellung ein; einmal wegen der großen Konstanz und Verbreitung des in Frage kommenden Prozesses, die hier nachzuweisen ist, sodann weil der klinische Symptomenkomplex mit seinen zahlreichen Erscheinungen cerebraler Art diesem Organ die Aufmerksamkeit besonders zuwenden mußte, endlich auch wegen des allgemein-pathologischen Interesses, das dem Auftreten der Fleckfieberknötchen in ihrer Wechselwirkung mit dem zentralen Gewebe zukommt, worauf besonders Spielmeyer aufmerksam macht. Dabei wird einerseits, wie Spielmeyer betont, die Analyse der vorliegenden Verhältnisse, insbesondere der Beziehungen zwischen Gefäßveränderung und Umgebung durch die für das Zentralnervensystem charakteristische scharfe Trennung zwischen ektodermalem und mesodermalem Gewebe erleichtert, andererseits führt aber doch die Kompliziertheit des Baues von Gehirn und Rückenmark zu besonderen Schwierigkeiten des Verständnisses, die bei anderen Organen nicht in demselben Maße vorliegen. Diese Kompliziertheit der Verhältnisse ist offenbar auch schuld an der Mannigfaltigkeit der Befunde, welche in fast allen einschlägigen Veröffentlichungen betont wird. So konnte es nicht ausbleiben, daß bei dem naturgemäß meist beschränkten Material des Einzelnen dem einen dieser, dem andern jener pathologische Prozeß fehlend oder konstant, selten oder häufig, bedeutungsvoll oder nebensächlich erschien. Unter diesen Umständen kann auch heute noch die Mitteilung neuer Beobachtungen zur Klärung der aufzuwerfenden Fragen beitragen.

Wir verfügen über Sektionsbefunde von 7 Fleckfieberkranken. Von diesen waren 5 auf der Höhe der Erkrankung, nämlich 2 am 10., einer am 11., einer am 13., einer am 15. Krankheitstag gestorben. In einem Fall trat der Tod am 24. Tag ein, bei dem letzten Patienten endlich war der Krankheitsbeginn nicht festzustellen, da er schon bei der Krankenhausaufnahme so benommen und verwirrt war, daß die Vorgeschichte nicht aufgenommen werden konnte. Bei diesem Kranken war als



unmittelbare Todesursache eine Parotitis anzusehen, welche sich bei der starken motorischen Unruhe des Patienten infolge der Unmöglichkeit ausreichender Mundpflege eingestellt hatte. Bei dem am 24. Krankheitstag verstorbenen Patienten hatte eine Larynxphlegmone und Perichondritis mit anschließender Streptokokkämie den Tod herbeigeführt. In den übrigen Fällen war, abgesehen von terminalen Bronchopneumonien, die Schwere der Infektion selbst für den ungünstigen Verlauf verantwortlich zu machen; bei dem einen der am 10. Krankheitstag Verstorbenen kam allerdings als die Widerstandskraft schwächendes Moment eine alte Herzbeutelobliteration in Betracht.

Dieses war der einzige von den 7 Patienten, bei denen keine schwereren cerebralen Allgemeinerscheinungen zu verzeichnen waren. Er war bis zum Ende relativ klar und ruhig, wenngleich etwas apathisch. Bei allen übrigen waren schwere psychische Störungen in Gestalt von mehr oder weniger hochgradiger Trübung des Sensoriums, Verwirrtheit, psychomotorischer Unruhe bis zu schweren deliranten Zuständen zu beobachten. Mehrfach sind in den Krankengeschichten Schluckstörungen besonders hervorgehoben, welche eine Sondenfütterung notwendig machten. Leider ist den Aufzeichnungen aber nicht zu entnehmen, ob es sich hier nur um Folgen der Benommenheit handelt oder um lokalisierte Störungen bulbär innervierter Funktionen. Eine Lumbalpunktion war in 3 Fällen vorgenommen worden: einmal fand sich eine Pleocytose von $^{31}/_{3}$ Zellen bei normalem Druck, einmal ein Druck von 210 mm bei negativer Pandyreaktion und Pleocytose, einmal endlich ist nur notiert, daß ein Druck von 250 mm vorlag.

Angesichts dieser Krankengeschichten wird es nicht wundernehmen, daß wir in allen diesen Fällen neben den ebenfalls konstant nachzuweisenden spezifischen Fleckfieberknötchen an der Haut sowie einer Anzahl innerer Organe auch am Zentralnervensystem hochgradige pathologische Veränderungen vorfinden. In einem Fall kam leider nur die Medulla oblongata zur Untersuchung. In allen übrigen Fällen wurden vom Großhirn Stirn-, Scheitel-, Hinterhauptslappen und motorische Region, ferner Stammganglien, Haubengegend, Brücke, verlängertes Mark und Kleinhirn, in 2 Fällen auch das Rückenmark untersucht. Neben den in der Neuropathologie üblichen Methoden (Zellfärbung mit Toluidin, Spielmeyers Markscheidenfärbung, Bielschowskys Fibrillenimprägnation, Fettfärbung und Mannscher Färbung) kam stets auch die Pappenheimsche panoptische Färbung zur Anwendung, die sich bei der Untersuchung der Roseolen so gut bewährt hatte und auch am Nervensystem die wertvollsten Dienste leistete.

Da die Abweichungen im Befund sich mehr auf die verschiedenen Herde desselben Falls als auf die verschiedenen Fälle beziehen, sollen nunmehr die Veränderungen der Zentralorgane, so wie sie sich bei unseren Untersuchungen darstellen, im Zusammenhang beschrieben werden. Wir können uns dabei an die Dreiteilung der Befunde halten, welche Spielmeyer vorgenommen hat, indem er die Veränderungen der weichen Häute, die diffusen Gefäßschädigungen sowie die herdförmigen Prozesse gesondert bespricht. Allerdings werden



wir sehen, daß sich nach unseren Erfahrungen die beiden letzten Gruppen nicht strikte trennen lassen.

Was zunächst die weichen Häute betrifft, so sind Veränderungen an denselben von Ceelen, Nicol, Herzog, Aschoff, Spielmeyer und Licen beschrieben worden. Wir fanden hier ganz in Übereinstimmung mit Spielmeyer überwiegend jene großen runden hellen Elemente, die von Ranke als Makrophagen bezeichnet wurden, meines Erachtens, wie ich an anderer Stelle auseinandersetzte, unzweckmäßigerweise. Denn abgesehen davon, daß die phagocytäre Funktion ja nicht an bestimmte Zellen gebunden ist, ist sie bei den genannten Elementen keineswegs obligatorisch. Auch beim Flecktyphus sieht man nur in einem Bruchteil dieser Zellen verschiedenartige Einschlüsse, die die genannte Bezeichnung rechtfertigen könnten. Es scheint mir daher richtiger und nichts präjudizierend zu sein, wie ich seinerzeit vorschlug, von großen meningealen Rundzellen zu sprechen. Neben diesen, nach allgemeiner Ansicht den fixen Bindegewebszellen der Pia entstammenden Elementen finden sich noch gewöhnliche Fibroblasten, Mastzellen (Licen), ferner geringe Mengen von Lymphocyten, ganz vereinzelte Masmazellen. Im allgemeinen überwiegt das rein proliferative Moment so, daß ich Pollak nicht folgen kann, wenn er im Gegensatz zu Spielmeyer diese meningealen Zelleinlagerungen als Meningitis bezeichnet wissen will[1]). Nur zweimal, einmal im Kleinhirn und einmal im Rückenmark, fanden sich Gefäße gröberen Kalibers in der Pia, deren Lymphscheiden mit kleinen lymphocytoiden Elementen prall angefüllt waren. Im allgemeinen waren die Veränderungen in den weichen Häuten wenig ausgedehnt, in einem Falle vermißten wir sie ganz. Am regelmäßigsten fanden sie sich noch über dem Kleinhirn, demnächst am Großhirn, nur einmal am Rückenmark und an der Medulla oblongata.

Der beschriebene Prozeß ist, wie Spielmeyer betont, rein meningealer Natur. Ein Übergreifen auf die Hirnrinde findet nicht statt. Nur ausnahmsweise sah ich einmal aus einem von großen Rundzellen durchsetzten Piagebiet eine Capillare in die Hirnrinde eintauchen, die durch stark geschwollene Adventitiazellen ausgezeichnet war. Im übrigen sind jedoch die Gefäßveränderungen, die wir in diffuser Weise über das Zentralnervensystem ausgebreitet finden, von denen der weichen Häute unabhängig. Wir können hier verschiedene Typen von Veränderungen feststellen. Vor allem ist eine weitverbreitete Schwellung der Endothelien in den Capillaren nachzuweisen, wobei ziemlich große Elemente entstehen, deren Kern sowie Plasma bisweilen ungewöhnlich stark tingierbar ist (s. Abb. 1). Hierin ist, wie auch

[1]) Die Arbeit von Loewy, auf die Pollak Bezug nimmt, war mir leider nicht zugänglich.



Spielmeyer andeutet, offenbar ein Unterschied gegenüber den banalen Endothelschwellungen zu erblicken, die wir bei zahlreichen Infektionskrankheiten beobachten können (Licen), ganz abgesehen davon, daß der Befund beim Fleckfieber mir doch sehr viel konstanter und verbreiteter zu sein scheint. Nicht selten sieht man diese geschwollenen Endothelzellen sich mehr oder weniger vollständig von der Capillarwand ablösen, bis sie schließlich in manchmal nicht ganz kleiner Anzahl das Gefäßlumen erfüllen (s. Abb. 1). Solche Bilder beschrieben bereits Ceelen, Nicol und Licen. Offenbar unabhängig von diesen progressiven Prozessen findet man nicht selten eine mäßig hochgradige Verfettung der Endothelien. Doch scheint hierin kein wesentlicher Unterschied dem gegenüber zu bestehen, was man bei anderen Infektionskrankheiten, beispielsweise der Grippe, beobachten kann. Auch in etwas größeren Gefäßen präcapillaren Kalibers findet sich die Endothelschwellung recht häufig, daneben aber vielfach ein auffallender Zellreichtum der Gefäßwand. Die Zellen, um die es sich hier handelt, sind ganz überwiegend geschwollene und gewucherte Adventitiazellen. Es finden sich hier ziemlich große vollsaftige Elemente mit strukturiertem Kern und stark tingiertem Plasma. Einige von ihnen sind auffallend groß und z. T. zweikernig. Daneben trifft man ganz vereinzelte lymphocytoide Elemente, ferner ebenfalls sehr seltene Exemplare von gelappt kernigen Zellen, die zumeist eher Polyblasten als polynucleären Leukocyten gleichen, endlich aber Zellen, die einige oder sämtliche Characteristica der Plasmazellen aufweisen. Diese Zellen werden in der Literatur mehrfach schlechtweg als Plasmazellen bezeichnet (Herzog, Spielmeyer u. a.) und sind es auch zweifellos, wenn man den einzig möglichen rein morphologischen Maßstab anlegt. Nun sind aber in diesen Fällen vielfach Plasmazellen und geschwollene Adventitiazellen nicht mit Sicherheit zu unterscheiden. Man findet alle Übergänge von solchen Zellen, deren adventitielle Natur völlig klar ist bis zu solchen, die in nichts — auch nicht bei Färbung mit Methylgrün-Pyronin — von Plasmazellen zu unterscheiden sind. Ich kann deshalb Spielmeyer nicht folgen, wenn er sagt, daß die Befunde beim Fleckfieber eine neue Stütze für die lymphocytäre Entstehung der Plasmazelle bilden. Ich finde die genannte Beziehung der Plasmazellen zu Adventitiazellen sehr häufig, zu Lymphocyten fast nie. Bei aller Reserve in der Verwertung des histologischen Nebeneinander für das Verständnis der zeitlich nacheinander erfolgten Vorgänge muß man danach doch entweder annehmen, daß das, was wir beim Fleckfieber sehen, überhaupt keine Plasmazellen seien, ohne daß sich jedoch eine sichere morphologische Differenzierung ihnen gegenüber ermöglichen ließe, oder daß die Plasmazellen — zum mindesten auch — aus Adventitiazellen entstehen



können. Die genannten Prozesse an den Präcapillaren, die jedoch prinzipiell in derselben Weise auch an den gröberen Gefäßen, sowohl Arterien wie namentlich auch Venen, und dann bei Serienschnitten über weite Strecken hin zu beobachten sind, waren in unseren Fällen oft weit verbreitet, selten aber sehr hochgradig. Meist handelte es sich nur um eine Reihe von Zellen, nur ganz vereinzelt um die Bildung richtiger Zellmäntel, die zu einem Vergleich mit dem Befund bei Paralyse (Herzog u. a.) Anlaß geben könnten, ganz abgesehen davon, daß angesichts der ganz andersartigen Veränderungen an der Pia und

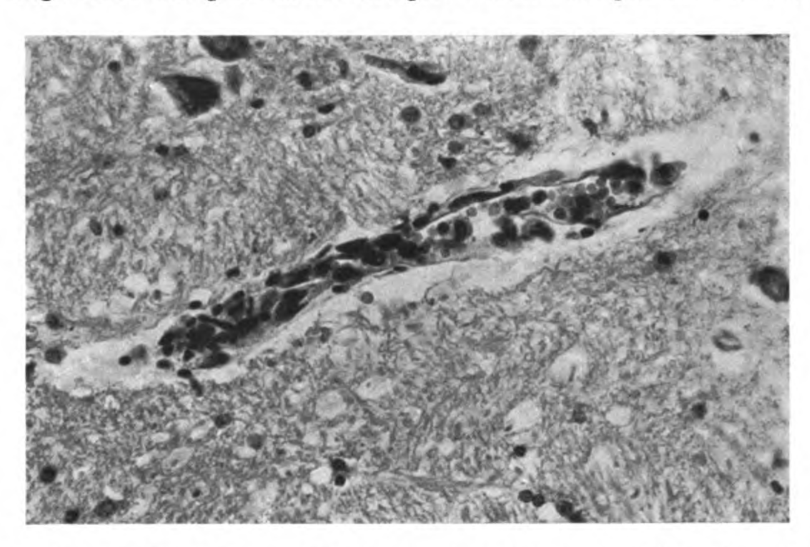


Abb. 1. Diffuse Gefäßveränderung: Schwellung und starke Tingierbarkeit des Plasmaleibs der Endothelzellen. Im Lumen einkernige Zellen, darunter Endothelien. Pappenheims panoptische Färbung. Medulla oblongata.

den gleich zu besprechenden herdförmigen Prozessen diese Ähnlichkeit doch nur eine recht oberflächliche ist.

Auch der Inhalt der Gefäße ist nicht selten abnorm. Außer den bereits erwähnten ins Lumen abgestoßenen Endothelien findet man namentlich in gröberen Gefäßen hyaline Thromben, wie Fraenkel sie ja schon bei den Roseolen beobachtet hat. Ich kann die Angabe Licens bestätigen, daß man bei Toluidinfärbung von diesen Dingen meist nichts zu sehen bekommt, wodurch vielleicht zu erklären ist, daß Spielmeyer, der wohl überwiegend Präparate in dieser Färbung studiert hat, sie für so selten erklärt. Besonders gut sieht man sie dagegen in panoptisch gefärbten Schnitten, und hier wird man sie dann auch nur selten bei Durchsicht mehrerer Präparate vermissen. In manchen Gefäßen nehmen sie nur die Peripherie des Gefäßlumens ein, während sich im Zentrum ein roter oder gemischter fibrinhaltiger Thrombus findet. Letztere findet man überdies auch allein, vereinzelt begegnet man auch Leukocytenthromben. Die

Gefäße, welche derartiges thrombotisches Material enthalten, zeigen fast durchgehends auch Veränderungen der Wand, die jedoch oft nur in geringfügiger Zellansammlung an circumscripter Stelle der Lymphscheide bestehen.

Die beschriebenen diffusen Gefäßalterationen sind über das ganze Gehirn und Rückenmark ziemlich gleichmäßig verbreitet. Am seltensten findet man sie vielleicht im Rückenmark und der Molecularzone des Kleinhirns. In der gliösen Randzone des Großhirns trifft man vor allem oft Capillaren mit besonders hochgradig geschwollenen Endothelien an. Die Wucherung der Adventitiazellen wird u. a. auch in der Marksubstanz, zumal den Markradien der Großhirnhemisphären häufig beobachtet. Es ist nun aber zu betonen, daß zumal die letztgenannten Veränderungen keineswegs nur in diffuser Weise auftreten. Besonders bei etwas größeren Gefäßen wechselt das Bild, wenn man sie durch eine Serie verfolgt, oft außerordentlich. So konnte ich eine kleine Vene beobachten, die im ersten Schnitt nur leichte Quellung der Endothelien und ganz vereinzelte Lymphocyten in den Scheiden aufwies. Nach Aufnahme eines Seitenastes wird das Endothel ganz normal, dagegen stellt sich eine starke Wucherung adventitieller Zellen ein, welche jedoch nach wenigen Schnitten bereits wieder erheblich abnimmt, um bald ganz zu verschwinden. Aber auch sonst sind diese zelligen Wucherungen doch oft recht umschrieben, wobei bisweilen eine Seite des Gefäßes allein betroffen oder doch sehr bevorzugt erscheint. Es entstehen dann mehr circumscripte knötchenförmige oder kolbige, vielfach nur eine kleine Strecke weit das Gehirngefäß begleitende Zellanhäufungen, die bereits die größte Ähnlichkeit mit den herdförmigen Veränderungen der anderen Organe, speziell der **Roseolen der Haut**, besitzen.

Außer diesen herdförmigen Prozessen gibt es nun aber eine andere Art, die von jenen dadurch geschieden ist, daß der Prozeß über die Lymphscheiden der Gefäße hinübergreift und das ektodermale Gewebe in sein Bereich einbezieht. Dies sind diejenigen Bildungen, die von Spielmeyer u. a. offenbar allein als Fleckfieberherde, welche den übrigen Fleckfieberknötchen entsprechen sollen, anerkannt werden. Eine solche Analogisierung ist aber, wie ich am Schluß noch näher ausführen werde, nur in eingeschränktem Maße möglich. Eine absolute Identität kann man hier nicht erwarten, einmal, weil dem umgebenden Gewebe eine besondersartige Reaktion zukommt, die mit derjenigen an den übrigen Körperorganen nicht ohne weiteres zu vergleichen ist; vor alle maber auch deswegen, weil die Gefäße, welche das Zentrum und vermutlich auch den Ausgangspunkt der Herdbildung darstellen, im Gehirn meist solche ganz kleinen Kalibers sind, während in den Roseolen es sich doch in der Regel um



kleine Arterien handelt. Man könnte denken, daß dies damit zusammenhängt, daß man bei Untersuchung der Haut sich stets an makroskopisch erkennbare Efflorescenzen halte und deshalb immer besonders hochgradige Prozesse, die sich an gröberen Gefäßen abspielen, zu Gesichte bekomme, und daß möglicherweise außerdem vorhandene geringfügige Effekte des Fleckfiebervirus an der Haut uns auf diese Weise entgehen. Dagegen ist jedoch zu bemerken, daß ja jene gröberen Veränderungen an der Arterienwand an Serienschnitten festgestellt wurden, welche sonst vollkommen normale Verhältnisse aufwiesen.

Wie dem auch sei, jedenfalls kann man unter den obwaltenden Verhältnissen die groben Wandnekrosen und die hieran sich anschließenden Veränderungen an den verschiedenen Wandschichten und dem Gefäßlumen, wie Fraenkel sie in der Haut beschrieben hat, nicht erwarten. Gleichwohl spielt die Gefäßwandschädigung in der Literatur über die Gehirnveränderungen bei Fleckfieber eine nicht geringe Rolle, und gerade hier bestehen erhebliche Meinungsdifferenzen. Während Herzog den Prozeß mit einer schweren Wandnekrose beginnen läßt, Jarisch das vollständige Zugrundegehen der Capillarwand in den Herden beschreibt und auch Ceelen das Primäre stets in einer Intimaschädigung erblickt, die in Gestalt von nekrotischen Vorgängen an den Endothelien in die Erscheinung tritt, legt Jaffé auf die Gefäßwandschädigung nur geringes Gewicht. Er vermißte sie in den Herden häufig — wobei allerdings zu bemerken ist, daß er keine Serienschnitte untersucht hat — und hält eine Gefäßüberfüllung und zwar besonders mit Lymphocyten für die erste pathologische Erscheinung, etwaige Wandveränderungen dagegen für nicht obligatorisch. Vor allem hat dann Spielmeyer sich dahin geäußert, daß gerade das zentrale Gefäß der Herde — Herd hier immer in dem oben genannten Sinne eines sich über die Gefäßwand hinaus erstreckenden Prozesses gemeint — in der Regel auffallend intakt sei. Weder das Endothel noch die Elastica, noch die übrigen bindegewebigen Bestandteile zeigten sich in seinen Fällen nennenswert verändert. In einer gewissen Anzahl von Herden beobachtete allerdings auch er auffallend blasse Endothelien, solche mit krümeligem Kern, an anderen Stellen mit geschwollenem Zelleib. Er sah dann die „mesenchymalen Netze“ im Bereich des Gefäßes wie ausgelöscht; aber gröbere nekrotische Zerstörungen der Gefäßwand beobachtete er nie, ebenso wenig progressive Veränderungen der Intima- und Adventitiazellen. Ferner vermißte er die Bildung von Fibroblasten; aber auch von infiltrierenden Elementen erschienen die Lymphscheiden der Gefäße frei, selbst dann, wenn außerhalb des Herdes in demselben Gefäß solche in reichlicher Menge vorhanden waren.



Vergleichen wir unsere Untersuchungsergebnisse unvoreingenommen mit den in der Literatur niedergelegten, so werden wir als die Hauptursache der erwähnten Meinungsdifferenzen unschwer die große Mannigfaltigkeit der Befunde erkennen. Beschränken wir unsere Betrachtung zunächst auf die Beschaffenheit des zentralen Herdgefäßes, so kann man in der Tat auch an Serienschnitten nicht selten seine völlige Intaktheit konstatieren. Oft handelt es sich nur um ganz kleinkalibrige Capillaren, deren Lumen von 1—2 roten Blutkörperchen völlig ausgefüllt ist und deren feines Endothelenhäutchen oft mit leicht geschwollenen Zellen versehen ist (s. Abb. 2). Es entsteht hierbei allerdings die von Spielmeyer betonte Schwierigkeit der Entscheidung, welches als „das" Herdgefäß zu bezeichnen ist. In der so gefäßreichen Hirnsubstanz könnte es ja reiner Zufall sein, wenn wir im Gebiet eines Herdes auch ein Gefäß antreffen, sofern dieses durch nichts von den sonstigen Gefäßen unterschieden ist. Andererseits finden wir nicht selten kleine Herde nur tangential von einem capillaren oder wenig gröberen Gefäß berührt, so daß dessen Bedeutung für die Entstehung des Herdes fraglich erscheinen könnte. Dazu wäre allerdings zu sagen, daß die exzentrische Lagerung der Fleckfieberknötchen auch in anderen Organen nicht nur vorkommt, sondern geradezu charakteristisch ist. Wo endlich mehrere Gefäßlumina in einem Herde sichtbar sind, kann man unsicher sein, welches man als Ausgangspunkt für die Herdbildung bezeichnen soll, und so kann schließlich ein Zweifel entstehen, ob es nicht auch Herde ganz unabhängig vom Gefäßsystem gibt. Solche Zweifel werden jedoch durch Betrachtung von Serienschnitten stets bald wieder zerstreut, vor allem, da die Beziehung zu veränderten Gefäßen auch meist viel zu deutlich ist

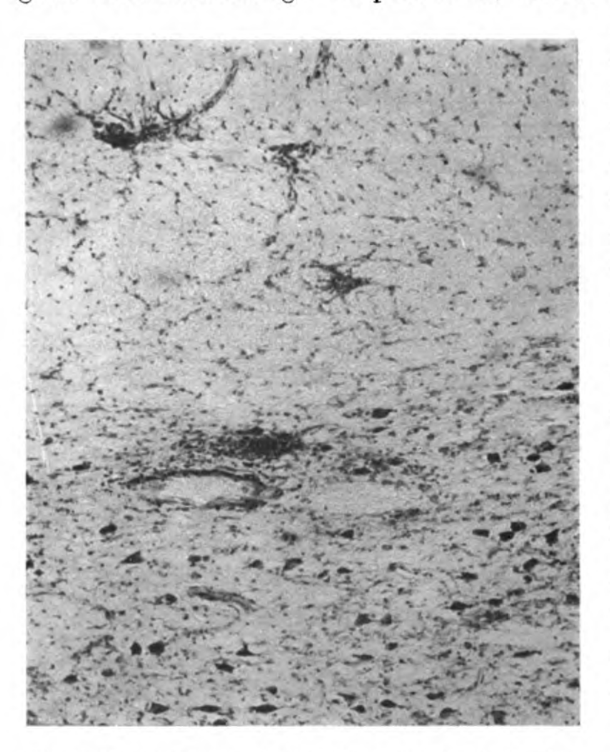


Abb. 2. Mehrere Herde. An den oberen das Herdgefäß ziemlich unverändert. Unter dem unteren eine Vene mit geschwollenen Wandzellen. Haubenregion. Toluidinblau.

(Nicol). Nach Spielmeyer stellt sich diese Beziehung in der Regel so dar, daß die Herdbildung um einen intakten Seitenzweig eines stark infiltrierten größeren Gefäßes erfolgt. Ein derartiges Verhältnis konnte ich auch mehrfach konstatieren. In einem Falle sahen wir in der Haubenregion ein größeres Gefäß mit starker zelliger Wuche-

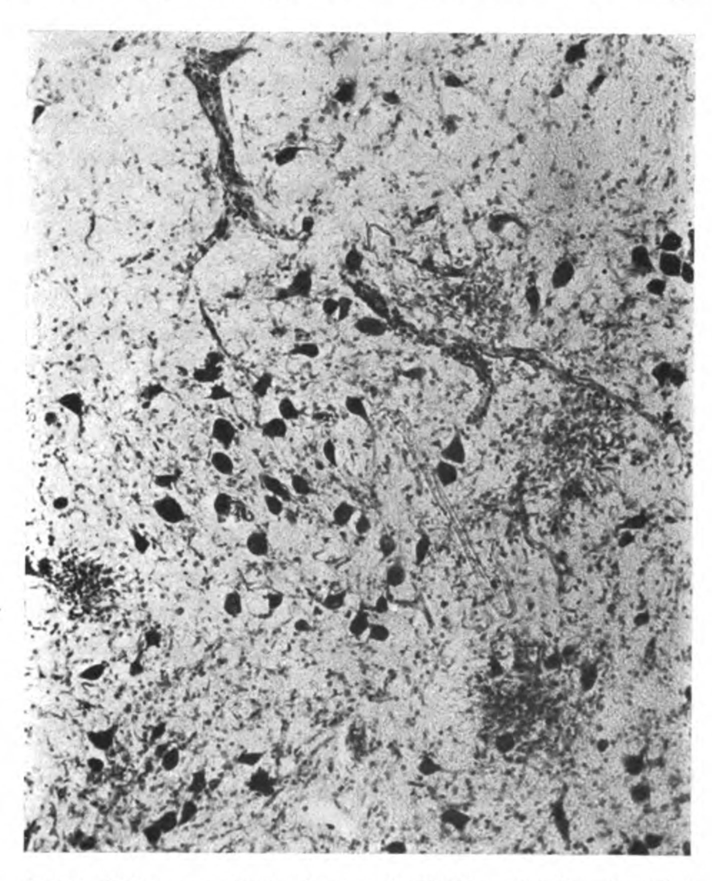


Abb. 3. Mehrere Herde um die zum Quellgebiet einer Vene gehörigen Capillaren. Medulla oblongata. Toluidinblau.

rung der Wand, daß sich in mehrere kleine Zweige ohne solche auflöste, und um diese herum eine größere Anzahl von Herden. Aber dies ist keineswegs ausnahmslose Regel. In einem anderen Präparat (s. Abb. 3 u. 4), das dem verlängerten Mark entstammt, konnte man zufällig auf einem Schnitt eine kleine Vene mit einer Reihe zu ihrem Wurzelgebiet gehöriger Capillaren überblicken und um letztere herum mehrere Herde. Die Vene zeigte eine starke Infiltration ihrer Scheiden mit Lymphocyten, geschwollenen Adventitiazellen und Plasmazellen. An den Capillaren waren diese Veränderungen unter Berücksichtigung der überhaupt kleineren Verhältnisse mindestens ebenso stark ausgeprägt. Auch an Serienschnitten konnte ich verfolgen, wie ein Herd, der sich

in der Nähe einer größeren infiltrierten Vene etabliert hatte, im Verfolg der Serie einen kleinen Seitenast der letzteren in sich aufnahm, dessen Scheiden sehr regelmäßig austapeziert waren mit Zellen, wie sie mehrfach beschrieben worden sind. Schließlich ist noch die Schwellung der Endothelzellen zu erwähnen, die im Herdgefäß ebenso häufig anzutreffen ist, wie in herdfreien Capillaren.

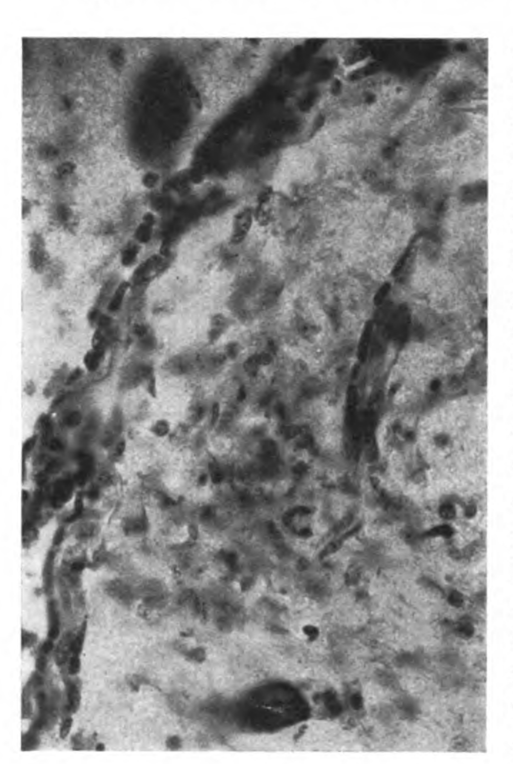


Abb. 4. Ausschnitt aus Abb. 3 bei starker Vergrößerung. Capillaren und Venen mit geschwollenen Wandzellen uud Plasmazellen. In dem Herd vorwiegend mesodermale Elemente.

Aber auch regressive Prozesse an der Innenhaut sowohl, wie an der übrigen Wand der kleinen Präcapillaren findet man — und zwar diese fast ausschließlich an Herdgefäßen. Zwar waren sie in unseren Fällen keineswegs so regelmäßig, wie man das nach den Schilderungen z. B. von Ceelen und Jarisch annehmen sollte. Aber andererseits fehlen sie doch durchaus nicht vollständig oder erweisen sich als so geringfügig wie in dem Material Spielmeyers und Jaffés. Mit Recht weist allerdings Spielmeyer darauf hin, daß die dichten zelligen Wucherungen oft ein genaues Studium der Gefäßwand außerordentlich erschweren. Immerhin fanden wir in unseren Fällen aber doch auch, wo die Verhältnisse klar lagen, abgesehen von leichten regressiven Veränderungen an den Endothelzellen, die ja auch Spielmeyer beschreibt, tiefergreifende Veränderungen der Gefäßwand, namentlich wenn ausnahmsweise ein etwas größeres Gefäß das Herdgefäß darstellt. Einmal kann man die Endothelien, sowie etwaige Infiltratzellen der Lymphscheiden in körnig-krümeligem Zerfall antreffen. Sodann wird die Gefäßwand ganz unscharf und verwaschen. Die scharfe Grenze gegenüber dem ektodermalen Gewebe wird schwer erkennbar. Dabei kann es zu einer keineswegs nur durch die zelligen Wucherungen bedingten spindeligen Auftreibung des ganzen Gefäßes kommen.

An anderen Serien sieht man ganz vereinzelt, jedenfalls nicht entfernt so regelmäßig, wie Jarisch das beschreibt, wie eine Capillare,

die auf einen Herd zuzulaufen scheint, plötzlich in diesem völlig verschwindet. Man bemerkt dann an ihrer Stelle inmitten des Herdes einen homogenen Ballen, der sich mit Eosin ziemlich intensiv rot färbt und bisweilen noch von einer Endothelzelle umfaßt wird. Rote Blutkörperchen waren in der Nähe nur einmal wahrzunehmen. Licen hatte demgegenüber solche Befunde mit Vorliebe in hämorrhagischen Herden, und zwar besonders in solchen der grauen Substanz des Rückenmarks, während meine eben angeführten Beobachtungen sich nur auf den Hirnstamm beziehen. Man sieht, wie mannigfach und vielfältig alle diese Befunde sind, und daß Regeln, die auf diesem Gebiet von einem verhältnismäßig kleinen Material abgeleitet werden, sich nur zu bald als vielen Ausnahmen unterworfen erweisen.

Gehen wir nun zur Betrachtung des extravasculären Anteils des Herdes über, so ist dem, was hierüber in der Literatur verzeichnet ist, nicht viel hinzuzufügen. Den konstantesten zelligen Bestandteil bildet jedenfalls die Gliazelle, und zwar eine deutlich progressiv veränderte Gliazelle. Die progressiven Vorgänge, um die es sich hierbei handelt, bestehen vor allem in einer Vergrößerung des ziemlich hellen Kerns und einer Verbreiterung der plasmatischen Ausläufer. Dagegen werden Gliafasern wohl nie differenziert. Aber auch die Schwellung des Zelleibs selbst hält sich in mäßigen Grenzen. Zellen vom Typ der Monstergliazelle gehören nicht zu den Herdbestandteilen. Nur einmal sah ich im Herd Elemente, die sich mit ihrer starken Vermehrung des Protoplasmas und ihrer Mehrkernigkeit dieser Zellform näherten. Über die regressiven Veränderungen an solchen Gliazellen, ferner über die hier wohl ziemlich sicher der Glia entstammenden Stäbchenzellen, die in den Herden nicht selten sind, kann ich mich ganz auf Spielmeyers Ausführungen beziehen, denen ich nichts Neues hinzuzufügen habe.

Unter den mesodermalen Elementen sind am besten charakterisiert die kleinen Lymphocyten, sowie Zellen, die nach ihrer ganzen Struktur als Adventitiazellen anzusprechen sind. Sie müssen sich also von der Gefäßwand losgelöst haben. In einem Herd konnte ich eine solche Loslösung an zwei Zellen beobachten, die noch mit einem dünnen Ausläufer den bindegewebigen Lamellen der Adventitia der zugehörigen kleinen Capillare anhafteten, im übrigen aber, den hier ziemlich breiten perivasculären Schrumpfraum überbrückend, sich den übrigen Zellen des Herdes beimischten. Herzog bezeichnet sogar die Adventitiazellen und ihre Abkömmlinge als die häufigsten Herdbestandteile, wobei jedoch zu bemerken ist, daß ihre Unterscheidung von pathologisch veränderten Gliazellen, so leicht sie bei ausgesprochenen Exemplaren auf beiden Seiten ist, doch bisweilen nicht geringe Schwierigkeiten verursacht.



Auch innerhalb der Herde ist eine nahe morphologische Verwandtschaft der Adventitiazellen mit Plasmazellen zu konstatieren, so daß die Übergänge als fließend bezeichnet werden können. Aber auch unter Berücksichtigung dieser Tatsache traten die als Plasmazellen anzusprechenden Zellen unter den übrigen erheblich in den Hintergrund. Sie waren keineswegs als obligatorischer Bestandteil der Herde zu bezeichnen, wie z. B. Jaffé behauptet, der sie in den Herden nie vermißt hat.

Ähnliches gilt von den polynucleären Leukocyten, die von Ceelen, Jaffé, Herzog, Jarisch u. a. zu den regelmäßigen Bestandteilen der Fleckfieberknötchen gezählt werden. Ceelen bezieht seine Leukocytenbefunde auf die Wirkung der Nekrose. Er meint, daß sie hauptsächlich in schweren Fällen zu erheben seien. Nicol beobachtete sie vor allem in frischen Stadien des Leidens, während Herzog sie in den allerfrischesten Herden vermißte und Spielmeyer sie zwar auch in besonders frischen Knötchen fand, aber auch in solchen, die nach der Beschaffenheit der Glia schon als ältere anzusprechen waren. Dann waren die Leukocyten meistens im Zentrum des Herdes gelegen und oft mit Lymphocyten vergesellschaftet. Ich habe Leukocyten in 3 von 7 Fällen überhaupt nicht gefunden, in allen übrigen immer nur in ganz vereinzelten Herden, in diesen wieder nur in ganz vereinzelten Exemplaren. Niemals habe ich Herde gesehen, die Ähnlichkeit mit kleinen Abscessen zeigten (Nicol) oder in der Weise das Gesichtsfeld beherrschten wie in dem von Spielmeyer Abb. 26 wiedergegebenen Herd. Diese spärlichen Leukocytenbefunde lassen, abgesehen davon, daß der am 24. Krankheitstag verstorbene Patient zu denjenigen gehört, bei denen diese Zellen überhaupt nicht zu finden waren, Beziehungen zu dem Stadium der Erkrankung nicht erkennen, wie denn überhaupt in dem von unseren Fällen eingenommenen Zeitraum zwischen dem 10. und 24. Krankheitstag irgendwelche auffallenden Unterschiede im Befund auch in allen anderen Beziehungen nicht zu konstatieren waren. Fraenkel hat die Vermutung ausgesprochen, daß in den Fällen mit Leukocytenbefund Sekundärinfektionen im Spiel sein möchten. Nicol und Aschoff stellen dies in Abrede. Von unserem Gehirnmaterial gehörte der Fall, bei dem eine Parotitis den tödlichen Ausgang besiegelte, zu denjenigen mit spärlichem Leukocytenbefund, während der Fall von Streptokokkämie — Tod am 24. Krankheitstage (s. o.) — in dieser Beziehung negativ war.

Auf alle Fälle darf man nach unseren Erfahrungen die Leukocyten höchstens als ganz inkonstanten Bestandteil der Fleckfieberknötchen bezeichnen.

Für noch seltener muß man bei Durchsicht der Literatur das



Vorkommen roter Blutkörperchen im Herd halten. Spielmeyer sah sie nur ganz ausnahmsweise in den Lymphscheiden der Gefäße. Jarisch beobachtete bei ziemlich großem Material niemals hämorrhagische Herde, auch nicht, wenn sonst Neigung zu Blutungen bestand. Dagegen sah Nicol solche in 16 von 100 Fällen. Ich fand immerhin in 3 Fällen einzelnen Herden rote Blutkörperchen beigemischt. Außerdem sah ich zweimal unabhängig von den Herden kleine Blutungen, die in einem Fall den ausgesprochenen Charakter der Ringblutungen aufwiesen, jedenfalls ein Zeichen für die verbreitete Gefäßschädigung, die das Fleckfieber im Gehirn zur Folge haben kann.

Neben diesen mehr oder weniger wohlcharakterisierten Zellformen finden sich in fast jedem Herd auch solche, die schwer zu rubrizieren sind. Wir sind noch keineswegs so weit, daß wir jeder Zelle ihre Herkunft ansehen können. Spielmeyer führt besonders Formen mit hakenförmig gebogenem oder wetzsteinförmigem Kern an, die er am ersten den Gliazellen zuzurechnen geneigt ist, während Licen mit Rücksicht auf ihr Vorkommen in Herden anderer Körperorgane sie von Gefäßwandzellen ableitet. Mit ihnen sind aber die mannigfaltigen Formen auch nicht erschöpft. Ich erwähne z. B. große helle Zellen mit hellem, wenig strukturiertem Kern, die noch am ersten an Endothelien gemahnen, und manche andere, deren Beschreibung sich wohl erübrigen dürfte, da wir einstweilen diese verschiedenen Formen noch nicht unterzubringen vermögen.

Es kommt dem auch nur untergeordnete Bedeutung zu. Das Eigenartige aber und Interessante an der Zusammensetzung der Herde ist jedenfalls das, daß hier in der Regel Zellen ektodermaler und mesodermaler Herkunft in buntem Gemisch neben- und durcheinanderliegen. Es wird hier in ausgesprochenster Weise die Grenze zwischen diesen beiden, normalerweise so streng geschiedenen Gewebsarten durchbrochen.

Es trifft dies aber lediglich für die typischen Herde zu, deren Zusammensetzung eben beschrieben ist. Es gibt demgegenüber auch Herde, welche sich ausschließlich aus Gliazellen zusammensetzen, ohne daß mesodermale Elemente sich an ihnen beteiligen, während das Umgekehrte bei Herden, welche über die Gefäßscheide hinausreichen, wohl kaum vorkommen dürfte. Bei solchen rein gliösen Herden gibt es alle Übergänge von ganz lockeren geringfügigen Gliawucherungen, die kaum noch als herdförmig zu bezeichnen sind, bis zu kompakten Knötchen, die sich eben nur durch das Fehlen mesodermaler Zellen von den übrigen unterscheiden. Die erstgenannten lockeren Gliawucherungen sind es, die am häufigsten sichere Beziehungen zu einem zentralen Gefäß vermissen lassen. Immerhin sind auch sie meist an ein Gefäß angelehnt oder in einer Gefäßteilungsstelle angesiedelt, wo-



bei dieses Gefäß wiederum sowohl intakt sein, wie auch Wucherungen adventitieller Zellen u. dgl. aufweisen kann. Bisweilen bilden sie auch die periphere Zone sonst typischer kompakter Herde (s. Abb. 5). Zu den rein gliösen Herden gehören auch die von Spielmeyer beschriebenen Formen des Gliasterns, des Rosettenherdes und des Gliastrauchwerks. Die Anwesenheit des letzteren in der Molekularzone des Kleinhirns konnten wir in 4 von 6 Fällen, in denen dieses untersucht wurde, feststellen.[1]) Inwieweit hier ein prinzipieller Unterschied gegenüber sonstigen Fleckfieberherden vorliegt, ist einstweilen schwer zu beurteilen. Nach Spielmeyers neuerdings veröffentlichten Beobachtungen würde das Gliastrauchwerk seine Entstehung dem Zugrundegehen einer zugehörigen Purkinjezelle oder eines Teils einer solchen verdanken und damit von ganz anderer Provenienz als die sonstigen Fleckfieberherde sein. Auf den ersten Blick scheinen aber fließende Übergänge zwischen den lockeren Gestrüppbildungen und den typischen Fleckfieberknötchen im Kleinhirn zu bestehen, deren Lieblingsstelle hier ja ebenfalls die Molekularzone bildet. Auch konnten erhebliche Veränderungen an den Purkinjezellen nicht festgestellt werden. Aber zweierlei ist demgegenüber zu betonen,

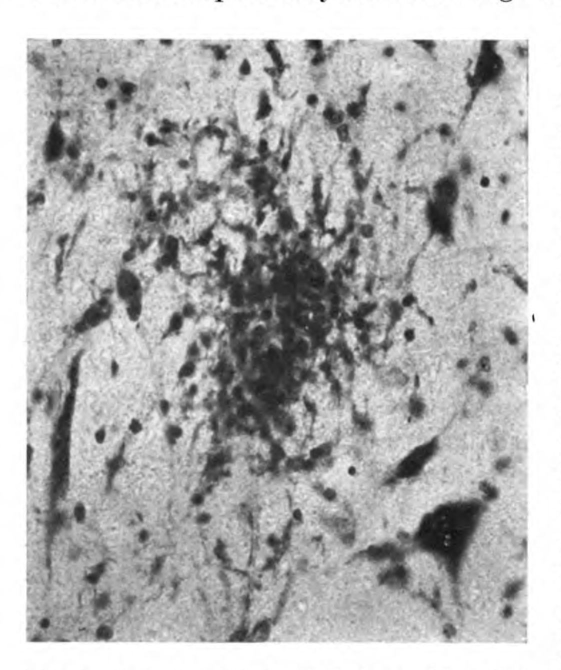


Abb. 5. Kompakter Herd mit lockerer gliöser Peripherie. Brücke. Toluidinblau.

1. daß solches Strauchwerk auch in einem unserer Fälle zu beobachten war, wo sonstige Herde im Kleinhirn vollkommen fehlten, und 2. daß im Gegensatz zu den typischen Fleckfieberknötchen Beziehungen zu Gefäßen hier völlig vermißt werden. Auch bei Verfolgung der Serienschnitte sieht man die kleinen Capillaren der Molekularschicht das Strauchwerk entweder überhaupt nicht berühren oder in verschiedenen Richtungen ohne irgendwelche gesetzmäßigen Beziehungen dasselbe durchsetzen. Also etwas Besonderes müssen diese Bil-

[1]) Auch in den zwei bisher zur Untersuchung gekommenen Fällen von Abdominaltyphus fanden wir das Strauchwerk, während die von Spielmeyer beschriebenen Veränderungen an den Purkinjezellen in unseren Fällen vermißt wurden.

dungen schon sein, zumal sie sich auch bei Affektionen finden, denen die übrigen herdförmigen Bildungen der Fleckfieberfälle vollkommen fremd sind. Aber ob nicht beim Typhus exanthematicus die Tendenz zur Entstehung gliöser Herde mitspielt, das steht dahin.

Die oben durchgeführte Unterscheidung zwischen lockeren und kompakten Herden hat nun eine gewisse sachliche Bedeutung,

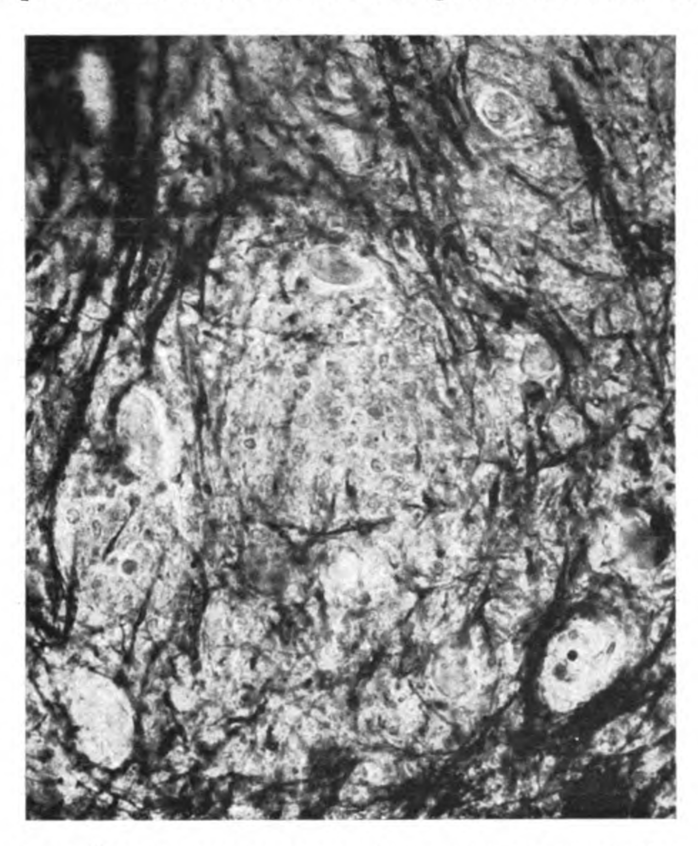
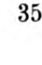


Abb. 6. Ähnlicher Herd wie Abb. 5. Olivengegend. Spielmeyers Markscheidenfärbung. Nur in der Peripherie einige Markscheiden, diese intakt.

welche bisher nicht genügend beachtet zu sein scheint, insofern nämlich die Art des Wachstums in beiden Fällen eine verschiedene ist. Bei den lockeren Herden handelt es sich augenscheinlich vorwiegend um eine Schwellung der plasmatischen Bestandteile der Gliazellen ohne wesentliche Vermehrung derselben, oder, wo eine solche statthat, geschieht das in infiltrierender Weise, indem die neugebildeten Elemente sich zwischen die nervösen Bestandteile der Gehirn- und Rückenmarkssubstanz schieben, wobei letztere weitgehend erhalten bleibt. Der kompakte Herd wächst dagegen offenbar ganz vorwiegend expansiv unter Verdrängung des umgebenden Gewebes. Darum findet man in diesen kompakten Herden nur verhältnismäßig wenig





von den verschiedenen Bestandteilen des Nervengewebes. Ganglienzellen trifft man eigentlich fast ausschließlich in lockeren Herden oder in der lockeren Peripherie eines kompakten Herdes. Hier sind sie, wie Spielmeyer und andere betonen, vielfach auffallend gut erhalten, während allerdings andere mehr oder weniger tiefgreifende Zerfallserscheinungen aufweisen. Auch Markscheiden und Achsenzylinder finden sich im kompakten Herde zumeist nur in vereinzelten Exemplaren. Die vorhandenen weisen jedoch keine nennenswerte Alteration auf (s. Abb. 6). Persistenz nackter Achsenzylinder bei zugrunde gegangener Markscheide, wie Licen sie beschreibt, habe ich nicht gefunden. Auch Gliafasern fanden sich nur ganz vereinzelt. Die plasmatisch gewucherten Gliazellen haben, wie oben erwähnt, offenbar nicht die Fähigkeit, Weigert-Fasern zu differenzieren. Nur in der Umgebung der Herde findet man — und auch das nur äußerst selten — eine ganz geringe reaktive Gliose. Das von Spielmeyer beschriebene Umfließen von Nervenfasern durch das gliöse Plasma konnte ich ebenfalls nur in lockeren Herden nachweisen.

Diese Befunde würden an sich zwei verschiedene Deutungen zulassen, einmal, daß die kompakten Herde auf Kosten des früher an ihrer Stelle vorhanden gewesenen Gewebes, das dabei zugrunde gegangen wäre, gewachsen wären, oder aber, daß das letztere nur verdrängt wäre. Daß nur die zweite Möglichkeit in Betracht kommt, ergibt sich vor allem daraus, daß irgendwelche nennenswerten Zerfallsvorgänge speziell an den Nervenfasern nicht zu beobachten sind. Insbesondere fehlen, was Spielmeyer wiederum scharf betont, Abbauzellen sowohl des ektodermalen wie des mesodermalen Typus in den Herden völlig. Auch in den übrigen Teilen des Gehirns findet man nur derartig vereinzelte Fettkörnchenzellen in den Lymphscheiden der Gefäße — diese aber keineswegs besonders gehäuft in der Umgebung der Herde —, daß schon daraus das Fehlen erheblicher Zerfallserscheinungen des nervösen Gewebes geschlossen werden kann. Ich konnte, wenn auch nicht regelmäßig, an Markscheiden- und Bielschowsky-Präparaten sehr wohl sehen, wie die Fasern um den Herd umbiegen. In der Literatur ist bisher eigentlich nur von Jarisch auf diese Besonderheit des Herdwachstums — wenn auch nicht in prinzipieller Weise — hingewiesen worden. Wenn dieser Autor jedoch angibt, daß die Markscheiden im Herd zugrunde gegangen seien, die Achsenzylinder jedoch im Bogen um denselben herum verlaufen, so kann man sich ein derartiges Verhalten doch wohl nur schwer vorstellen.

Die Zahl der Herde ist manchmal erstaunlich groß. Kein Teil des Zentralnervensystems ist von ihnen verschont. Großhirn, Hirnstamm und Rückenmark, graue und weiße Substanz können Sitz der



Herde werden, und wenn auch gewisse Prädilektionsstellen existieren, so waren die Unterschiede in der Häufigkeit der Herde bei unseren Fällen doch keineswegs so erheblich, wie es in der Literatur bisweilen beschrieben wird. Wir haben keinen Abschnitt des Zentralnervensystems so bevorzugt gefunden, daß wir daraufhin raten könnten, für die pathologisch-anatomische Diagnose sich auf die Untersuchung nur eines Teils zu beschränken. Insbesondere war die Gegend des Aquaeductus Sylvii, die von Jaffé als besonders regelmäßiger Sitz zahlreicher Herde bezeichnet wird, zwar in 2 Fällen sehr stark, in anderen aber viel weniger, in einem gar nicht betroffen. Andererseits war neben der Medulla oblongata, die von Ceelen und Spielmeyer als Prädilektionsstelle genannt wird, auch die Brücke in unseren Fällen mehrfach besonders reichlich von Herden durchsetzt. Im ganzen kann man bestätigen, daß im Gehirn — für das Rückenmark trifft das nicht zu — die graue Substanz den herdförmigen Prozeß regelmäßiger und reichlicher zeigt als die weiße, der Hirnstamm mehr betroffen ist als die Großhirnhemisphären. Aber auch das Mark des Groß- und Kleinhirns, das mehrfach als fast immun bezeichnet wird, wies in unseren Fällen bisweilen, wenn auch nur vereinzelte Herde auf. Bemerkenswert ist, daß in einem Fall der Prozeß auf den Hirnstamm beschränkt erschien, während Groß- und Kleinhirn völlig herdfrei gefunden wurden, und daß dies der einzige Fall ist, der intra vitam keine auffälligen psychischen Störungen aufgewiesen hatte. Allerdings waren hier überhaupt die Erscheinungen der Infektionskrankheit im ganzen nicht besonders schwer gewesen, und der Tod wäre in diesem Falle wohl nicht eingetreten ohne die von früher her bestehende Herzbeutelobliteration (s. o.).

Daß bei einer so schweren Infektionskrankheit, wie der Flecktyphus es ist, das so empfindliche nervöse Gewebe auch in ganz diffuser Weise in Mitleidenschaft gezogen wird, kann nicht überraschen. Im allgemeinen kann man sagen, daß die einschlägigen Veränderungen weder quantitativ über das, was nach dem Befund bei anderen Infektionskrankheiten hier zu erwarten wäre, hinausgehen, noch qualitativ in irgendeiner Weise charakteristisch sind. Insbesondere erweisen sich die Erscheinungen auch hier als auffallend wechselnd in den verschiedenen Fällen. In dem einen Fall konnte man das Nervensystem außerhalb der Herde anatomisch völlig oder fast völlig normal nennen; in dem andern findet man deutliche und weitverbreitete Alterationen; und wenn Spielmeyer besonders über chronische Ganglienzellveränderung berichtet, so wiesen diese Zellen in unseren Fällen häufiger Erscheinungen auf, die an die akute Zellveränderung im Sinne Nissls erinnerten. Vor allem war die Schwellung der Dendriten bisweilen sehr hochgradig, so daß sie auch

bei Toluidinfärbung weithin sichtbar waren und z. B. die motorischen Kerne des verlängerten Marks, in denen diese Veränderung besonders ausgeprägt war, bisweilen mit ihrem Gewirr zahlloser breiter, blaßblauer Fortsätze, deren zugehörige Zellen im Schnitt nur zum kleinsten Teil getroffen waren, fast das Bild eines Fibrillenpräparates boten. Einige Ganglienzellen erwiesen sich als noch hochgradiger verändert, zeigten totale Tigrolyse, Randständigkeit des Kernes u. dgl. m. Progressive Veränderungen an den gliösen Trabantzellen, die nach Spielmeyers neuerlichen Ausführungen in charakteristischer Weise zur akuten Ganglienzellerkrankung gehören, waren namentlich in 2 Fällen deutlich, ohne daß es jemals zu Erscheinungen von Neuronophagie gekommen wäre. Leichte Schwellung des Zellkörpers und der plasmatischen Ausläufer fand sich auch an den übrigen Gliazellen in einigen Fällen über das ganze Zentralorgan zerstreut, ohne daß dieser Befund jedoch irgendwo besonders in die Augen fallend gewesen wäre. Auch leichte faserige Gliawucherung war, abgesehen von der Peripherie der Herde, einmal über weite Strecken des Gehirns verbreitet. Abbauprodukte waren in den Gliazellen nirgends zu konstatieren. Was das Vorkommen von amöboiden Gliazellen betrifft, so stimmen meine Erfahrungen mit denen Licens überein: Sie gehören zwar keineswegs zu den konstanten Befunden beim Fleckfieber, werden aber in manchen Fällen, wenn auch nur in einzelnen Exemplaren, angetroffen. An den übrigen ektodermalen Gewebsbestandteilen sind diffuse Veränderungen nicht nachweisbar. Diejenigen der Gefäße wurden schon vorweggenommen.

Fassen wir unsere Befunde zusammen, so sehen wir, daß im zentralen Nervensystem von Fleckfieberkranken sich mit großer Regelmäßigkeit — nur ganz selten scheinen Autoren mit großem Material (Jaffé, Jarisch) hier auch einmal ein negatives Untersuchungsergebnis zu haben — neben unspezifischen diffusen Veränderungen ein äußerst charakteristischer herdförmiger Prozeß etabliert, der durchaus geeignet ist, in zweifelhaften Fällen die Diagnose dieser Erkrankung zu stützen[1]). Bei jenen — den diffusen — Veränderungen handelt es sich, wie wir sahen, um inkonstante Ganglienzellveränderungen unspezifischer Art, leichte progressive Veränderungen an der Glia, an den Gefäßen um weitverbreitete Schwellung, dunkle Tingierbarkeit und zum Teil auch Verfettung der Endothelien, um Wucherung adventitieller Zellen und das Auftreten von Lymphocyten und Plasmazellen in den Lymph-

[1]) Einen Fall, der ähnliche aber keineswegs — besonders bezüglich der Gefäßprozesse — ganz identische Veränderungen aufwies und bei dem Fleckfieber jedenfalls nicht sicher in Frage kommt, demonstrierte Jakob jüngst im Hamburger ärztlichen Verein.



scheiden, welch letztere mit Wahrscheinlichkeit als Abkömmlinge der Adventitiazellen anzusehen waren; namentlich die letztgenannte Veränderung kommt auch ausgesprochen herdförmig vor. Außerdem aber kommen Herde zur Beobachtung, die durch die Mitbeteiligung des ektodermalen Gewebes ausgezeichnet sind. Auch sie findet man stets im Anschluß an kleine Gefäße, insbesondere Capillaren, welche teils intakt sind, teils die oben erwähnten Veränderungen, teils aber auch regressive Erscheinungen an ihrer Wand erkennen lassen. Die zelligen Bestandteile solcher Herde setzen sich sowohl aus ektodermalen, nämlich plasmatisch gewucherten Gliazellen, als auch aus mesodermalen Elementen zusammen, unter welchen geschwollene Adventitiazellen den ersten Platz einnehmen; Plasmazellen, Lymphocyten, polynucleäre Leukocyten kommen zwar vor, sind aber inkonstant und besonders in unsern Fällen verhältnismäßig selten anzutreffen. Daneben sind rein gliöse Herde zu beobachten, vor allem in Gestalt lockerer Gliawucherungen und des Spielmeyerschen Strauchwerks in der Molekularzone des Kleinhirns. Während solche lockeren Herde sich vorwiegend in infiltrierender Weise entwickeln, geht das Wachstum der kompakteren Herde in der Regel mehr expansiv unter Verdrängung, aber weitgehender Schonung der nervösen Bestandteile des Gehirns und Rückenmarks vor sich. Der ganze Prozeß ist also, wie man sieht, ziemlich komplizierter Natur, und das pathologische Geschehen dabei ist schwer auf eine Formel zu bringen. Daß die causa peccans von den Gefäßen ausgeht, ist schon aus der Anordnung der Herde mit überwiegender Wahrscheinlichkeit zu entnehmen[1]). Daß es sich dabei nicht einfach um entzündliche Vorgänge handelt, ist nach der ganzen Art der Zusammensetzung der Herde klar. Noch mehr als Spielmeyer möchte ich die starke Beteiligung rein proliferativer Vorgänge betonen, da viele der von genanntem Autor als hämatogen angesprochene Zellen uns gewucherte Gefäßwandelemente zu sein scheinen. Daß diesen progressiven Vorgängen regressive Veränderungen und zwar an der Gefäßwand vorangegangen sind, das kann man in erster Linie an den Roseolen erkennen, während es am zentralen Nervensystem weniger deutlich ist, wie denn überhaupt ein Vergleich zwischen den hier wahrzunehmenden Veränderungen und denjenigen an den Roseolen der Haut bei weitgehender Ähnlichkeit doch auch gewisse Unterschiede erkennen läßt. Bei solchem Vergleich ergibt sich vor allem die Schwierigkeit der Entscheidung, welche der herdförmigen Affektionen im Zentralnervensystem man den Fleckfieberknöt-

[1]) Dies ist übrigens auch von Spielmeyer keineswegs bestritten worden. Ich betone das, weil Pollak unzutreffenderweise behauptet, Spielmeyer lehne die vasculäre Genese ab, weil er keine Gefäßwandnekrosen gefunden habe.



chen der Roseolen als analog betrachten soll, ob nur diejenigen mit Übergreifen des Prozesses auf das ektodermale Gewebe oder auch die auf die Gefäßwand beschränkten, sofern sie nur tatsächlich herdförmig auftreten. Ein derartiger Unterschied ist eben nur im zentralen Nervensystem durchzuführen; nur hier besteht die scharfe Grenze zwischen den Abkömmlingen beider Keimblätter, nur hier ist die innige Vermischung zelliger Bestandteile des ektodermalen und mesodermalen Gewebes, wie man sie in den Herden der erstgenannten Art antrifft, etwas Besonderes und Eigenartiges, während an den Efflorescenzen der Haut eine Trennung adventitieller und periadventitieller Zellen zumeist weder praktisch möglich noch theoretisch belangreich ist. Es ist deshalb m. E. auch verkehrt und entspricht sicher nicht dem ursprünglichen Begriff des Fleckfieberknötchens, wenn man, wie das vielfach geschieht, diese Bezeichnung für diejenigen Herde des Gehirns und Rückenmarks reserviert, welche eine Mitbeteiligung des ektodermalen Gewebes erkennen lassen. Im Gegenteil ist gerade bei diesen durch das starke Überwiegen der Gliazellen, für welche es ja außerhalb des Nervensystems an einem Analogon fehlt, der Vergleich besonders erschwert. Ein weiteres Moment, welches es verbietet, die Affektion der Haut und der Zentralorgane ohne weiteres auf eine Stufe zu stellen, ist die schon oben hervorgehobene Tatsache, daß als „Herdgefäß" in letzteren nicht, wie in den Roseolen, kleine arterielle Äste, sondern Capillaren, bestenfalls Präcapillaren in Frage kommen. An solchen können die regressiven Veränderungen der Gefäßwand, wie sie für den Prozeß in der Roseole charakteristisch sind, naturgemäß viel weniger augenfällig zur Geltung kommen. Zweifellos wird ein derartiger Prozeß denn auch in vielen Herden vermißt, doch fehlt er, wie gezeigt wurde, keineswegs vollkommen. Andererseits spricht für seine Bedeutung doch die Tatsache, daß er im Gegensatz zu andersartigen diffus verteilten Gefäßveränderungen, wie Schwellung der Endothelien, Wucherung adventitieller Zellen, Anfüllung der Lymphscheiden mit zelligem Material, nie unabhängig von Herden auftritt, vielmehr stets auf das Herdgefäß beschränkt erscheint. Das ist es, was ihm doch eine Bedeutung gibt, die von Jaffé und Spielmeyer vielleicht etwas zu gering angeschlagen wird. Bei aller Sonderstellung der Verhältnisse im Nervensystem, wie ich sie soeben klargelegt habe, darf man doch wiederum die bei diesem zu erhebenden Befunde nicht isoliert betrachten. Der Vergleich mit den Befunden an den inneren Organen und insbesondere der Haut läßt auf die genannten regressiven Gefäßveränderungen doch mehr Nachdruck legen, als man möglicherweise bei alleiniger Untersuchung des Zentralnervensystems für richtig halten könnte. Es ist dabei zu bedenken, daß bei diesen Prozessen



sowohl von Fall zu Fall als auch innerhalb desselben Falles von Herd zu Herd, nicht unerhebliche Differenzen in der Intensität der Wirkung des Fleckfiebervirus angenommen werden müssen. Es braucht nur an die über das Gewöhnliche weit hinausgehende Gefäßschädigung erinnert zu werden, die in dem Fall von Kyrle und Morawetz das Nekrotischwerden einer großen Anzahl von Roseolen zur Folge hatte. Berücksichtigt man diese Verhältnisse, so wird man vielleicht auch geringfügigeren regressiven Endothelveränderungen, wie auch Spielmeyer sie findet, nicht jede Bedeutung absprechen. Man wird sich wohl darauf beschränken müssen, zu sagen, daß diejenige Komponente des Prozesses, die zu den regressiven Veränderungen an der Gefäßwand führt, im Zentralnervensystem weniger deutlich in Erscheinung tritt als an der Haut, aber auch hier keineswegs fehlt oder bedeutungslos ist.

Daß diese ausgedehnte Aussaat kleiner Herde über das Zentralnervensystem verantwortlich zu machen ist für die intra vitam bei Fleckfieberkranken zu beobachtenden cerebralen Allgemeinerscheinungen, ist die allgemeine Ansicht, der auch ich beipflichten kann, zumal nach der oben erwähnten Beobachtung, wo die Herde in einem Fall im Groß- und Kleinhirn fehlten, bei dem die klinische Beobachtung wesentliche cerebrale Störungen vermissen ließ. Ob auch die mehrfach erwähnten Schluckstörungen (Nicol) als Lokalsymptom von seiten des verlängerten Markes zu erklären sind, möchte ich dahingestellt sein lassen. Es fehlt dann jedenfalls an einem Analogon bezüglich anderer Abschnitte des Zentralnervensystems [1]). Gewiß war der Nucleus ambiguus in meinen Fällen nicht nur Sitz von Herden, sondern zeigte auch einmal die erwähnten nicht unerheblichen Ganglienzellenveränderungen. Aber Ähnliches findet man doch auch in andern, nicht stummen Regionen des Zentralnervensystems, ohne daß dementsprechende klinische Symptome nachweisbar wären. Für die Beurteilung des klinischen Bildes in Beziehung zu dem anatomischen Befund müssen wir uns vor allem daran halten, daß die Funktionsträger der Nervensubstanz, die Nervenfasern, weitgehend erhalten bleiben, und zwar nicht, wie bei der multiplen Sklerose, wo sie im Herd vielfach nur ihrer Markscheide verlustig gehen, selbst aber mehr oder weniger unverändert bleiben, sondern dadurch, daß sie in überwiegendem Maße mitsamt ihrer Markscheide von den Herden verdrängt, nicht zerstört werden. Damit allein ist es wohl auch nur zu erklären, daß wir nie davon hören,

[1]) In dem Fall von Morawetz (Med. Klinik 1919, S. 637), in dem eine Hemiplegie bestand, mußte nach dem klinischen Bild ein sehr ausgedehnter Herd — also nicht der hier besprochene charakteristische Prozeß — angenommen werden. Sektion fehlt.



daß nach Flecktyphus dauernde nervöse Ausfallserscheinungen zurückgeblieben wären, was trotz der Kleinheit der Herde bei ihrer großen Zahl doch wohl wenigstens in dem einen oder anderen Fall eingetreten wäre, wenn nervöses Gewebe bei dem in Rede stehenden Prozeß in nennenswertem Maße zugrunde gegangen wäre. Hierin ist m. E. eher der Grund für das genannte Verhalten zu erblicken, als in der wahrscheinlich anzunehmenden, aber keineswegs sicher nachzuweisenden restlosen Rückbildung der Herde, denn einerseits würde diese, wenn eine Zerstörung von Nervensubstanz tatsächlich vorangegangen wäre, für die Wiederherstellung der Funktion nutzlos sein, andererseits ist ja die Persistenz von Herden in einem Stadium, in dem die klinischen cerebralen Erscheinungen abgeklungen sind, mehrfach dargetan worden.

Literatur.

Aschoff, Über anatomische Befunde bei Fleckfieber. Med. Klin. 1915, S. 798. — Benda, Diskussion in der Dtsch. Patalog. Ges. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1916, S. 43 ff. — Ceelen, Histologische Befunde bei Fleckfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1916, S. 530, und Zeitschr. f. klin. Medizin. **82**, 505. — E. Fraenkel, Über Fleckfieberroseola. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 57. — Ders., Anatomische Befunde bei Flecktyphus. Ärztl. Verein zu Hamburg, 23. VI. 1914. Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 1391. — Ders., Über Fleckfieberroseola. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1289. — Herzog, Zur Pathologie des Fleckfiebers. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**, 97. 1918. — Jaffé, Zur pathologischen Anatomie des Fleckfiebers. Med. Klin. 1918, S. 540, 564, 1209. — Jarisch, Zur Kenntnis der Gehirnveränderung bei Fleckfieber. Arch. f. klin. Med. **126**, 270. 1918. — Licen, Zur Histopathologie des Nervensystems bei Fleckfieber. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **53**, 999. — Nicol, Pathologisch-anatomische Studien bei Fleckfieber. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **65**, 120. — Pollak, Studien zur Pathologie der Neuroglia I. Arbeiten a. d. Neur. Inst. Wien. **22**, 296. — Spielmeyer, Die zentralen Veränderungen beim Fleckfieber und ihre Bedeutung für die Histopathologie der Hirnrinde. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **47**, 1. — Ders., Über einige Beziehungen zwischen Ganglienzellveränderungen und gliösen Erscheinungen, besonders am Kleinhirn. Ebenda, **54**, 1. — Wohlwill, Pathologisch-anatomische Untersuchungen am Zentralnervensystem klinisch nervengesunder Syphilitiker (mit Einschluß der congenitalen Syphilis). Arch. f. Psych. **59**, 733.



Die histiogene und die humorale Tuberkuloseimmunität.

Von

A. Wolff-Eisner (Berlin).

Mit 9 Textabbildungen und 1 Kurventafel.

Die wertvollen Arbeiten der Dermatologen über Tuberkulose-immunität haben das augenblickliche Schwergewicht der Tuberkulose-forschung nach der dermatologischen Seite geschoben. Speziell geben die Werke von Lewandowsky und Zieler Veranlassung, die Ergebnisse dieser Autoren mit den eigenen in Vergleich zu setzen.

Wenn auch schon im Jahre 1904 die Arbeit von Cornet und A. Meyer im Handbuch von Kolle und Wassermann den Titel „Tuberkuloseimmunität" führt, so geschah dies eigentlich mehr der Symmetrie mit den anderen Abschnitten des Werkes halber, und man darf daher doch sagen, daß der Begriff der Tuberkuloseimmunität ein neuer ist und daß von ihr zu reden dem ärztlichen Denken recht ferne lag. Als 1909 mein Buch über Tuberkulose den Titel „Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität" erhielt, erschien dies gewissermaßen als eine — und zwar gewagte — programmatische Erklärung.

Wenden wir uns der Frage zu, was die Klinik — gewiß doch eine maßgebende Instanz — gegen den Begriff der Tuberkuloseimmunität hatte, so müssen wir eine Bemerkung vorausschicken. Der Begriff der Immunität ist mehrfach in der letzten Zeit umgeprägt worden. Unter Immunität verstand man ursprünglich ganz im Wortsinn: eine angeborene oder erworbene Unempfindlichkeit gegen eine Infektion, und schon die übertragbare, sog. „passive" Immunität änderte wesentlich den ursprünglichen Sinn des Begriffs. Denn soweit nicht die übertragbare antitoxische Immunität in Frage kam, sondern die antibakterielle, läuft der die Immunität erprobende Infektionsvorgang nicht ohne Krankheitserscheinungen ab. Und trotzdem sprach man hier ohne Bedenken von Immunität, wenn der infektiöse Prozeß nicht zum Tode führte, sondern in Heilung ausging. Hierin liegt aber eine laxe Anwendung des Begriffs „Immunität", und dies hat sich später gerächt, indem dann bei den Diskussionen über Immunität, besonders soweit klinische Probleme in Betracht kamen, jeder Autor in einer anderen Sprache redete. Denn bei der bakteriellen „Immunität" zeigen die Vorgänge an der Infektionsstelle, die im klassischen Pfeiffer-

schen Versuch so übersichtlich zu studieren sind, daß bei quantitativer Änderung nur eines der in Frage kommenden Faktoren, die Immunkörper — und diese sind die Träger der Immunität — nicht zur Heilung, sondern zum Tode führen. Dann nämlich, wenn die Menge des bei der Zerstörung der Bakterien gebildeten Endoxins ein gewisses Maß überschreitet. Die Grenze, welche diese beiden Endausgänge in Heilung oder Tod scheidet, liegt oft recht nahe beieinander und nicht nur im Tierversuch. Es ist nun verständlich, daß der Arzt sich dagegen wehrt, da von Immunität zu sprechen, wo der Tod erfolgt. Und doch kann man die biologisch bei Heilung und Tod ganz gleich sich abspielenden Vorgänge nicht prinzipiell trennen, und dies um so weniger, als wir nach unsern Versuchsergebnissen den Satz von Radziewski „auch bei der virulentesten Infektion gehen Bakterien zugrunde" noch erheblich über seine ursprüngliche Bedeutung hinaus weitergeführt haben, als wir 1903 den Satz aufstellten: „Nicht durch die lebenden, sondern nur durch die sich auflösenden Bakterien kommen die Krankheitserscheinungen und der Tod zustande[1])." Wenn man diesen Satz in die immunologische Fachsprache übersetzt, so ist in ihm die Pirquetsche Theorie über die Inkubation[2]) enthalten; denn nach ihm ist es selbstverständlich, daß die Krankheitserscheinungen einsetzen, wenn die Antikörperwirkung beginnt. Im weiteren Verlauf des Infektionsvorganges führt die Antikörperbildung je nach der Menge des bei der Bakteriolyse gebildeten Giftes den Tod oder die Heilung herbei. Die konstitutionellen und sonstigen Verhältnisse spielen dabei insofern eine Rolle, als sie die quantitaven Grenzen verrücken können. Wenn dieses Axiom, wie dies nach den langen Kämpfen und Diskussionen jetzt angenommen werden darf, als Grundlage anerkannt wird, so hat man stillschweigend den Begriff der Immunität gewandelt und versteht unter ihm heute nur das Eingreifen von Antikörpern in das Kriegsspiel zwischen dem infizierten Organismus und den Bakterien. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß eine andere Bezeichnung dieses Vorganges vielleicht weniger mißverständlich gewesen wäre. Die so künstlich hineingetragene Paradoxie hat auf die Kliniker und Praktiker abschreckend gewirkt, denen es ihre sonstige medizinische Schulung nicht erlaubte zu glauben, daß man nicht nur trotz, sondern gerade an seiner „Immunität" zugrunde gehen kann. Darüber kommt der Arzt solange nicht hinweg, bis ihm deutlich geworden ist,

---

[1]) A. Wolff (Eisner), Beiträge zur Kenntnis der morphologischen Vorgänge bei der Infektion u. Immunität. Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 17—20, S.-A. S. 29.

[2]) v. Pirquet u. Schick, Die Serumkrankheit. Leipzig-Wien 1905, Deuticke; v. Pirquet, Klinische Studien über Vaccination u. vaccinale Allergie. Leipzig-Wien 1907, Deuticke.

daß es sich hier um historisch gewordene Begriffe handelt, die sich mit dem ursprünglichen Wortsinn nicht mehr decken.

Ganz sinnlos darf natürlich auch ein historisch gewordener Begriff sich nicht darstellen, besonders wenn er, wie der der Immunität, den ursprünglichen Charakter noch nicht ganz abgestreift hat. Der klinischen Denkweise muß es aber sinnlos erscheinen, das schwere Krankheitsbild der Lungenphthise als „Immunitätserscheinung" aufzufassen. Aber gerade bei der Kavernenbildung hat Römer nachgewiesen, daß sie in seinen Versuchen beim Meerschweinchen einer Verlangsamung und Mitigierung des Krankheitsbildes entspricht und die Folge eines gewissen Immunitätszustandes ist.

Dürfen wir vielleicht einmal den Versuch machen, klarzulegen, welche „Immunitätsvorgänge" durch die Antikörper bei der Tuberkulose bedingt werden:

1. Die Tuberkulose verläuft meist nicht als eine akute Infektionskrankheit (Miliartuberkulose), als welche sie ohne (genügende) Antikörper verläuft und jederzeit beim Fehlen (oder Verschwinden) der Antikörper verlaufen kann, sondern als eine chronische, mit vielen Remissionen und oft langjährigem, eventuell sogar dauerndem Stillstand einhergehende Erkrankung.

2. Reinfektionen haften, solange keine Verminderung der Antikörper eingetreten ist, nicht oder nur bei „massiver Infektion", welche den Antikörperschutz durchbrechen kann. Dies ist der Grund, warum Metastasen (im Larynx, im Darm, auf der Haut) (bei Phthisikern) trotz täglich vielfacher Infektionsmöglichkeit so relativ selten sind und, wenn sie zustande kommen, einen Schluß auf mangelnden „Immunitätszustand" und auf eine ungünstige Prognose nahelegen.

Die angeführten Sätze sind nicht ganz ohne Bedeutung für die klinische und natürlich auch für die immunologische Auffassung der Tuberkulose. Sie sind nicht von mir unter dem Eindruck und unter dem Einfluß der genannten neuen Tuberkuloseforschungen hierher gesetzt worden. Der erste Satz ist in meiner ersten Tuberkulosepublikation 1908 ausgesprochen, als ich die Reaktionslosigkeit auf Tuberkulin ausdrücklich auf mangelnden Antikörpergehalt zurückführte und sie mit der ungünstigen Prognose und mit der miliaren Verlaufsform der Tuberkulose beim Meerschweinchen in Beziehung brachte[1]). Der Begriff der „massiven Infektion" in Verbindung mit der durch sie bedingten Durchbrechung des bestehenden Immunitätszustandes ist von mir 1909 in der Generalversammlung des Deutsch. Centr. Com. z. Bekämpfung der Tuberkulose gebraucht worden.

Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß es sich bei der Tuberkulose

[1]) A. Wolff-Eisner, V. f. i. M. 16. XII. 1907 u. 6. I. 1908: Über cutane und conjunctivale Tuberkulinreaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 5.



um komplizierte Verhältnisse handelt oder richtiger um Verhältnisse, welche vieler Variationen fähig sind. Am Verlauf und am Endausgang haben folgende Faktoren Anteil:

1. die Bakterien,
2. die Antikörper,
3. das aus dem Zusammentreffen von Bakterien und Antikörpern entstehende giftige, krankmachende, Reaktion erzeugende Produkt, am zweckmäßigsten Endotoxin genannt.

Die Menge von 3 (Endotoxin) ist abhängig von der Präsenz der Antikörper am Ort des bakteriellen Angriffs (Mobilisationszustand), was nicht identisch mit der zahlenmäßigen Menge der Antikörper überhaupt ist. Um was es sich hier handelt, hahen wir schon früher mit dem militärischen Vergleich der Mobilisation darzulegen versucht. Ferner abhängig von der Vermehrungsfähigkeit der Bakterien. Dies ist eine Funktion ihrer Virulenz, worunter wir ihre Widerstandskraft gegenüber den Antikörpern (die sog. „Immunität" der Bakterien) verstehen. Sie ist also in letzter Instanz wieder eine indirekte Funktion der Antikörper.

Zum Zustandekommen eines Immunitätsphänomens müssen also erstens die Antikörper vorhanden sein, und zweitens, sie müssen am Ort der Infektion vorhanden sein (abhängig vom Mobilisationszustand). Daß beides nicht immer zusammentrifft und welche Bedeutung der zweckmäßigen Bereitschaft der Antikörper am Ort des Angriffs zukommt, möge ganz allgemein folgender Versuch aus dem Gebiet der bakteriolytischen Immunität darstellen.

1. Meerschweinchen, immunisiert gegen Cholera. Titrierung im Pfeifferschen Versuch ergibt im ccm 4200 I. E. (Immunitätseinheiten).

2. Nicht vorbehandeltes Meerschweinchen, erhält 1 ccm der Verdünnung 1 : 2000 des Serums von Meerschweinchen 1 : 1 Öse Choleravibrionen, d. i. die 10fach tödliche Dosis. Das Peritonealexsudat enthält sofort zahlreiche Bakterien, keine Granula.

Nach $^1/_4$ Stunde: Bakterien $^4/_5$, Granula $^1/_5$.
Nach $^1/_2$ Stunde: $^1/_3$ Bakterien, $^2/_3$ Granula.
Nach 1 Stunde: reichlich Granula, vereinzelte Bakterien.
Nach 24 Stunden: Exsudat steril, Tier lebt und ist gesund.

Meerschweinchen 1, das aktiv immunisierte, durch dessen Serum Meerschweinchen 2 geschützt worden ist, erhält selbst 1 Öse Choleravibrionen peritoneal. Der Verlauf ist ein anderer, die Granulabildung bleibt gering, die Bakterien überwiegen dauernd. Nach 24 Stunden ist das Tier tot, im Peritonealexsudat massenhaft Bakterien. Das Ergebnis dieses Versuchs ist also folgendes:

Im Serum von Meerschweinchen 1 sind Antikörper so reichlich vorhanden, daß sie noch in 2000facher Verdünnung Meerschweinchen 2 zu schützen vermögen. Meerschweinchen 1 geht trotzdem zugrunde infolge der mangelnden Bereitschaft der Antikörper an dem Ort, wo sie gebraucht werden. Es gelingt nicht, die Bakterienvermehrung abzuschneiden, bevor die Dosis letalis an Endotoxinen bei ihrer Auflösung in Freiheit gesetzt wird.



Unseres Erachtens ist eine Sonderstellung der Tuberkulose nur dadurch bedingt, daß infolge der besonderen Struktur (Gefäßlosigkeit) ihrer pathologisch-anatomischen Produkte keine völlige Vernichtung der Tuberkelbacillen, besonders an der primären Lokalisation der Erkrankung eintritt. Vor mehr als 12 Jahren[1]) ist die Überempfindlichkeit von uns als eine konstante Erscheinung, welche die wiederholte (parenterale) Resorption von nicht abgebautem Eiweiß begleitet, beschrieben worden. Daß es sich unseres Erachtens nach um eine bedeutsame Erscheinung handelte, versuchten wir durch die Benennung der betr. Arbeit als „Grundgesetze der Immunität" zum Ausdruck zu bringen. Die Überempfindlichkeit begleitet jede wiederholte (parenterale) Resorption von Eiweiß und fragt nicht, wie jedes Naturgesetz, nach der Zweckmäßigkeit im Einzelfalle. So ist sie ausgesprochen unzweckmäßig bei der parenteralen Eiweißresorption, die nicht nur im Experiment vorkommt. Man denke an die Pollenresorption beim Heufieber und verschiedene auf Eiweißresorptionen beruhende Asthmaformen. Sie kann zweckmäßig sein bei bakteriellen Infektionen, wo die starke Überempfindlichkeitsreaktion stets mit Entzündung einhergeht und damit die Bahn für die beschleunigte und verstärkte Zufuhr von Antikörpern freimacht Dieser Punkt ist auch von Bedeutung für die Frage der humoralen Antikörper; es wird auf ihn weiter unten noch zurückzukommen sein.

Wenn somit die Überempfindlichkeit die Bahn für den Afflux der Antikörper eröffnet, so wird auch bei der Tuberkulose ceteris paribus der Endeffekt von dem Zusammentreten der Bakterien mit den Antikörpern und der Menge des dabei freiwerdenden giftigen Produkts, des Bakterienleibesgifts oder Endotoxins, abhängen. An den extremsten Punkten der Reihe steht Heilung und Tod, beide durch die Antikörper, im wesentlichen also nur durch quantitative Modifikationen derselben bedingt.

Gewiß bieten diese variabeln, im Experiment unzählig modifizierbaren Verhältnisse noch Stoff zu vielen Versuchen, aber es erscheint nicht zweckmäßig, hier von unlösbaren Rätseln zu sprechen. Wenn man die Grundlagen, welche zu diesen Schlußfolgerungen geführt haben, anerkennt, so liegen bei der Überempfindlichkeit die Verhältnisse relativ geklärt. Vielleicht stellt sich auch Lewandowsky auf diesen Standpunkt, wenn er die zahlreichen Publikationen, die ich zur Stütze dieser Ansicht veröffentlicht habe, nach diesen Gesichtspunkten einer nochmaligen Durchsicht unterzieht.

Lewandowsky sieht mit Recht den Grund für die Langsamkeit des Fortschreitens der Forschungen über Tuberkuloseimmunität in den

[1]) A. Wolff (Eisner), Über Grundgesetze der Immunität. Centralbl. f. Bakt. 37, H. 3/4/5, 1904.



Eigenschaften der Tuberkelbazillen, welche jeden einzelnen Versuch über Monate ausdehnen. Das ist vollkommen richtig, und darum möchten wir hervorheben, daß nach unserer Ansicht die Forschungen über Tuberkuloseimmunität noch auf eine andere Weise betrieben werden können und daß durch diese Forschungsrichtung wesentliche Fortschritte erzielbar gewesen sind.

Wir glauben, durch Beobachtung der klinischen Erscheinungen, durch pathologisch-anatomische Untersuchungen und auf experimentellem Wege den Nachweis erbracht zu haben, daß zwischen Tuberkelbacillen und Tuberkelbacillenderivaten, deren Hauptvertreter das Tuberkulin ist, keine prinzipiellen, sondern nur quantitative Differenzen bestehen. Anders ausgedrückt, daß alle klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen bei der Tuberkulose nicht durch die Lebenstätigkeit der Bacillen, sondern durch deren Auflösung oder deren Abbau zustandekommen. Wenn ich die Ausführungen von Lewandowsky richtig verstehe, so glaube ich, daß er in seinen Arbeiten durchaus auf dem Boden dieser Anschauungen steht und noch in seiner letzten wesentliche Stützen gegenüber der abweichenden Baumgartenschen Lehre, welche die Lebenstätigkeit der Tuberkelbacillen in den Vordergrund stellt, beigebracht hat.

Das Beweismaterial für unsere oben skizzierte Anschauung ist ziemlich reichhaltig: Vor allem ist die Tatsache anzuführen, daß man durch Tuberkulin alle Krankheitsbilder und Komplikationen experimentell hervorrufen kann, welche sonst im Verlauf der Tuberkulose beobachtet werden. Gegen die Anschauung war nur ein, aber gewichtiger Einwand vorzubringen, daß es im Gegensatz zu den lebenden Tuberkelbacillen mit Tuberkulin nicht gelingt, Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin hervorzubringen, aber dieser Einwand ist beseitigt, seitdem es in Versuchen, die von mir auf der Königsberger Naturforscherversammlung 1910 vorgelegt wurden, gelungen ist, durch wiederholte Tuberkulineinverleibungen bei gesunden Kaninchen Tuberkulinüberempfindlichkeit zu erzeugen.

Wenn wir nun annehmen, daß diese Ansicht zutreffend ist: Welche Bedeutung für die Erforschung der Tuberkuloseimmunität darf man ihr dann zuerkennen? Zunächst die Möglichkeit eines unbeschränkten Experimentierens auch am Menschen. Und da bekanntlich gerade bei der Tuberkulose große Unterschiede zwischen den einzelnen Tierspezies bestehen und man die Ergebnisse vom Tier nicht ohne weiteres auf ein anderes, noch weniger auf den Menschen übertragen darf, so ist dieser Vorteil nicht zu unterschätzen. Dazu kommt der Vorteil, daß man die Patienten und die an ihnen angestellten Reaktionen stets mit den klinischen Befunden in Beziehung setzen kann. Noch viel wichtiger erscheint uns die Tatsache, daß man die Verhältnisse ver-



einfacht, indem man den einen ganz unberechenbaren Faktor, den der Vermehrung der Bakterien ausschaltet und auf diese Weise zu Versuchsanordnungen kommt, welche eine relativ einfache Fragestellung und Deutung ermöglichen. Es ist kein Zufall, daß seinerzeit der Kochsche Reinfektionsversuch zu keiner wissenschaftlichen Ausbeute führte, obgleich man doch nicht sagen kann, daß das, was Robert Koch publizierte, sich nicht in der ganzen Welt der größten Beachtung erfreut hätte. Es fehlte damals für diesen Versuch an dem leitenden Faden, der uns heute diesen Kochschen Versuch so selbstverständlich und vertraut macht, vor allem darum, weil wir jetzt auch die bakterienzerstörenden Kräfte im Verlauf der Tuberkulose des Menschen am Werke sehen. Dieser verbindende Faden zu klinischen bekannten Tatsachen fehlte damals vollkommen. Wir haben ihn heute an dem aus den klinischen und immunologischen Versuchen mit Tuberkulin abgeleiteten Satze: Unter dem Einflusse einer tuberkulösen Infektion bilden sich (nach einiger Zeit und in wechselnder Menge) Antikörper, welche aus Tuberkelbazillen und Tuberkulin charakteristische giftige Stoffe in Freiheit setzen und somit die als Tuberkulinreaktion bekannten Erscheinungen hervorrufen. Lewandowsky ist für diese unsere lytische Theorie wiederholt eingetreten und hat sie im gewissen Sinn zur Grundlage seiner gesamten Forschungsrichtung gemacht. In seiner neuesten Arbeit hält er es aber für notwendig, sie zu modifizieren, worauf wir noch weiter zu sprechen kommen werden. Mit der unbedingten oder bedingten Annahme dieser Theorie ist konzediert, daß diese Forschungsrichtung, neben die Tuberkelbacillen beim Studium der Tuberkuloseimmunität das Tuberkulin zu setzen, Berechtigung hat. Wir sehen in vielen Tuberkuloseinfektionsversuchen am Tier nur eine wünschenswerte und erforderliche, aber meist doch nur erwartete Bestätigung der Resultate, die man beim tuberkulösen Menschen oder Tier durch zweckmäßige Anwendung von Tuberkulin erhält. Dies ist natürlich etwas pointiert ausgesprochen, und es liegt mir natürlich fern, damit die geradezu klassischen Versuche Lewandowskys mit ihrer glänzenden kritischen Ausbeutung in ihrem Wert verkleinern zu wollen, die in ihrem Ergebnis so wertvolle Stützen für die lytische Theorie beigebracht haben, während diese früher von dermatologischer Seite (Zieler) wenig wohlwollend kritisiert wurde. Mir liegt nur daran, auch die dermatologischen Forscher darauf aufmerksam zu machen, daß gerade bei dem Problem der Hauttuberkulose die experimentelle Anwendung des Tuberkulins leicht übersehbare experimentelle Verhältnisse schafft und aufgestellte Fragen oft schneller und sicherer zu beantworten ermöglicht, als der oft vieler Deutung fähige Versuch mit lebenden Tuberkelbacillen.

Nach diesen mehr allgemeinen, einleitenden Ausführungen sollen

einige Punkte, welche nach den genannten Arbeiten von Lewandowsky und Zieler noch diskutiert werden müssen, zur Besprechung gelangen. Da ist zuerst die Frage der Nekrose, auch in theoretischer Beziehung einer der ungeklärtesten Punkte. Während wir seit langem davon sprechen, daß die Nekrose ebenso durch Tuberkelbacillen wie durch Tuberkulin hervorzurufen ist, weist Baumgarten auf seine frühere Arbeit hin, in welcher der histologische Nachweis geführt wird, daß die Tuberkulinreaktion nicht zur Nekrose, sondern zur dissezierenden Eiterung führt. Wenn auch vom klinisch-biologischen Standpunkt der Endeffekt der Nekrose und der dissoziierenden Eiterung der gleiche ist, so ist der bestehende histologische Unterschied nicht zu leugnen. Vor allem glauben wir, daß der differente Standpunkt von Baumgarten durch eine abweichende Versuchsanordnung zu erklären ist. Bei den Baumgartenschen Versuchen mit subcutaner Tuberkulininjektion gelangte das Tuberkulin nur in die Peripherie des Herdes, während die Nekrose wohl nur dann zustandekommt, wenn, wie bei unsern Versuchen (erneute Cutanimpfung in eine bestehende Pirquetpapel, Tuberkulineinbringung in Hauttuberkulosen), das Tuberkulin in das Zentrum des Herdes gebracht wird. In diesen Fällen ist der Mechanismus ein anderer. Es kommt z. B. vor der Nekrotisierung oft zu einer vollkommenen Anämisierung der Papel, so daß auch Bessau auf diesen Zusammenhang aufmerksam geworden ist. Die Nekrose ist, wie wir an anderer Stelle ausführlich auseinandersetzen, die Folge einer konzentrierten Gifteinwirkung, und den Haupttypus der Nekrose stellt doch die Kaverne dar, d. i. eine Höhlung, welche von einer den Antikörper abschließenden Membran umgeben ist, in der sich die Tuberkelbacillen dauernd erhalten. Und auch Römer steht wohl z. T. auf unserem Standpunkt, wenn er sagt, „der immunisierte Organismus entledigt sich nicht der reinfizierenden Bacillen“ (notabene nach außen, wie man wohl hier hinzufügen muß), „er widersteht nur ihrem krankmachenden Einfluß“. Ich glaube also nicht, daß Lewandowsky recht hat, wenn er die Nekrose mit nachfolgender Krustenbildung und Abstoßung „einen Vorgang von größter Zweckmäßigkeit nennt, der in dem Mechanismus der Immunitätsreaktion gegen Neuinfektion sicher eine bedeutende Rolle spielt“; denn bei der Tuberkuloseinfektion geht die Bedeutung der Nekrose über die als praktisch relativ wenig in Betracht kommende rein cutane Reinfektion mit T. B. nicht hinaus. Die teleologische Auffassung der Nekrose im Sinne Lewandowskys erscheint mir als ein Rezidiv in die früher wiederholt geäußerte Anschauung, daß Tuberkulininjektionen mit schweren Herdreaktionen therapeutisch wünschenswert wären, weil auf diese Weise der Erkrankungsherd nach außen entfernt wird. Dies schließt natürlich nicht aus, daß in seinem



Spezialfall Lewandowsky mit Recht den Schluß zog, daß die schnelle Ausscheidung der Tuberkelbacillen durch Nekrose als etwas Günstiges zu bewerten war.

Zieler und Lewandowsky führen eine lebhafte Diskussion über die Frage, ob es sich bei der Infektion und Reinfektion mit T. B. um quantitative (Zieler) oder qualitative (Lewandowsky) Differenzen handelt. Wir haben die Nekrose, das Ödem und sonstige Erscheinungen, welche die Einbringung von Tuberkelbacillensubstanzen begleiten, stets als quantitativ verstärkte Reaktionen angesehen, weil sie auftreten entweder, wenn die Virulenz der T. B. quantitativ stärker ist oder bei bestehender Überempfindlichkeit, wenn Tuberkulin wiederholt, dadurch also quantitativ verstärkt zur Einwirkung kommt. Trotzdem dürfte eine Verständigung leicht möglich sein, da Lewandowsky und ich in Wirklichkeit das gleiche meinen und es sich nur um eine Differenz im Ausdruck handelt [s. auch die Versuche von Helmholtz und Toyofoku[1])].

Die Epitheloidzellen des Tuberkels sind identisch den Metschnikoffschen Makrophagen und können daher kein Charakteristicum des Tuberkels darstellen. Dies ist auch der Grund, warum Baumgarten mit gutem Grund nicht die Ansammlung der Epitheloidzellen, sondern nur die Nekrose als charakteristisch für den Tuberkel ansah. In von uns früher angestellten Versuchen traten Makrophagen nach Injektion von Taubenblut, Sperma, ferner auch in nichttuberkulösen Pleura- und Abdominaelxsudaten in ausgedehntem Maße in Funktion, was übrigens nach den Metschnikoffschen Versuchen durchaus zu erwarten war. Die Epitheloidzellen stellen also wie die Leukocyten keine spezifische Abwehrreaktion des Organismus gegen eine bestimmte Infektion dar. Dies gilt auch für die Epitheloidzellen Bessaus, die er Tuberkulocyten nennt, und denen er die spezifische Produktion der Immunitätsstoffe zuschreibt. Da die Epitheloidzellen im Tuberkel vorhanden sind, werden sie wohl daran beteiligt sein, aber ihre „spezifische" Stellung gibt ihnen kein Vorrecht vor den Lymphocyten.

Auch die Nekrose halten wir biologisch nicht für eine „spezifische", sondern für eine verbreitete und banale Abwehrreaktion des Organismus, die zustandekommt, wenn resorbierbare Eiweißgifte konzentriert einwirken. Eine teleologische Schutzfunktion ist auch hier angedeutet, tritt aber meist nicht in Erscheinung, wenn die Resorption zu schnell erfolgt und es darum nicht zu einer lokalen konzentrierten Giftwirkung kommen läßt. Solche Nekrosen sieht man auch nach Injektionen von Diphtheriegift in allen Fällen, wo die Giftmenge nicht vorschnell den Tod des Tieres herbeiführte und dadurch die Entwick-

[1]) Brauers Beiträge, 17.



lung einer Nekrose abgeschnitten hat, ferner bei den Überempfindlichkeitserscheinungen nach der Injektion von Serum oder Organverreibungen bei der Form, welche mit Kachexie einhergeht, bei der nicht der Eintritt des schnellen Überempfindlichkeitstodes das Zustandekommen der Nekrose verhinderte.

Wenn wir uns jetzt der Hauptfrage, dem Mechanismus der Antikörperbildung, zuwenden, so erscheint es gegenwärtig am notwendigsten zu sein, sich für zelluläre oder humorale Antikörper zu entscheiden. Zuerst muß aber die Vorfrage besprochen werden, ob es sich beim Abbau der Tuberkelbacillen um eine Lyse oder um einen chemischen Abbau handelt. „Durch spezifische Antikörper wird aus den T. B., sei es durch Lyse, sei es durch chemischen Abbau, eine toxisch wirkende Substanz frei," sagt Lewandowsky, und auf ähnlichem Standpunkt steht Sahli. Für uns handelt es sich gar nicht um ein „Entweder-Oder". Die Lyse ist uns das Bild für den chemischen Abbau, den Fermente (Antikörper) bei 37° und ohne starke Chemikalien ausführen, wo das chemische Laboratorium Kochtemperaturen und starke Säuren zum gleichen Effekt brauchen würde. Natürlich liegt hier eine gewisse Verwandtschaft mit der Verdauung vor, doch haben wir es im Gegensatz zu Friedberger vermieden, in der Nomenklatur auf diese Verwandtschaft hinzuweisen, weil es sich beim Abbau von Bakterien und beim parenteralen Abbau von Eiweiß um Vorgänge handelt, welche gegenüber der Darmverdauung mehr weitgehende prinzipielle Unterschiede als Analogien aufweisen.

Das Serum von tuberkulösen Tieren oder Menschen vermag nun nach den übereinstimmenden Versuchen von Römer, Lewandowsky und mir aus T. B. keine giftige Substanz in vitro frei zu machen, und ebenso ist die passive Übertragung der Immunität und Überempfindlichkeit, obwohl von mehreren Autoren beschrieben, nur unsicher. Es wäre falsch, zu leugnen, daß hier Verhältnisse vorliegen, deren Klärung erwünscht wäre. Trotzdem kann man nicht behaupten, daß eine Erklärung im Rahmen der bisherigen Theorie nicht möglich wäre. Bei den komplizierten Verhältnissen, welche die Tuberkuloseimmunität darbietet, ist es verständlich, daß selbst, wenn das Serum in vitro oder in den Tierkörper übertragen, Gift frei macht, hiermit noch nicht die Überempfindlichkeit übertragen worden ist, die, soweit Herdreaktionen in Frage kommen, ja an celluläre Receptoren gebunden ist. Auch sonst kann die Injektion von T.B.-Immunserum in ein für T. B. jungfräuliches Tier nur eine geringe Wirkung haben; denn es ist plausibel, daß bei Anwesenheit von T. B., in Analogie mit sonstigen Immunitätsversuchen, die Antikörper rapide aus dem Blut verschwinden, wenn nicht der Antikörperspiegel durch dauernde Abstoßung von Antikörpern aus den hier (im für T. B. jungfräulichen



Tier) nicht vorhandenen Produktionsstellen aufrechterhalten wird. Auf diese Weise erklärt sich der Befund von Lewandowsky sehr zwanglos, daß 24 Stunden nach Bluttransfusion der Einfluß der Antikörper, wie er es ausdrückt, „immerhin deutlich", später „nicht mehr erkennbar" ist. Dazu kommt die Erfahrung, wenn man ein anderes Serum, z. B. Diphtherieantitoxin subcutan, intravenös oder intramuskulär einspritzt, trotzdem, wie meine Versuche mit der cutanen Diphtherietoxinprobe ergaben, in der Haut nur relativ wenig Antikörper vorhanden sind, wie dadurch festzustellen war, daß durch die später angewandte intracutane Probe die in der Haut vorhandenen Antitoxinmengen quantitativ zu messen waren.

Viele Versuche von Lewandowsky zeigen eine weitgehende Parallelität zu unseren Befunden, selbst wo auf den ersten Blick Widersprüche vorhanden zu sein scheinen. Wir erinnern an den verschiedenen Ausfall der Tuberkulineinverleibung im lupösen Krankheitsherd und in der gesunden Haut. Wie fallen die Reaktionen aus? Im Krankheitsherd starke Reaktion, in der gesunden Haut schwächere und bei Lewandowskys Neuimpfung mit T. B. im Krankheitsherd abortiver Verlauf, während die gleichzeitig ausgeführte Impfung an anderer Stelle noch angeht. Hier wird mancher einwenden, das ist doch gerade der entgegengesetzte Befund! Wie kann man sagen, daß hier eine Parallelität besteht? Und doch besteht sie, sobald man die in Betracht kommenden Vorgänge analysiert. Infolge der Überempfindlichkeit im Herde verläuft die Infektion mit T. B. abortiv und infolge der schwächeren Überempfindlichkeit an gesunder Hautstelle geht die Infektion mit T. B. noch an. Die starke Reaktion auf Tuberkulin im Krankheitsherde und das Nichtangehen der Infektion sind kausal subordinierte Erscheinungen. Sie beruhen auf der gleichen Kausalität; ich kann hier auf die Ausführung in meiner Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität (1909) hinweisen, wo ich auf die schließlich doch teleologische Wirkung der Überempfindlichkeit hingewiesen habe, wie dies die gleichzeitigen großen Arbeiten von Römer auch tun.

Mit Recht hat Lewandowsky die Frage erneut ventiliert, warum bei der weitgehenden Immunität des T. B.-infizierten Tieres die T. B. nicht im primären oder Hauptherde durch die gleichen Kräfte erledigt werden, wie bei der Reinfektion. Die Versuche von Römer und Lewandowsky zeigen zunächst, daß es sich bei diesem Phänomen nicht um erworbene Antikörperfestigkeit der primär infizierenden T. B. handelt, wie man zunächst vielleicht annehmen möchte.

Jadassohn hat dafür folgende Erklärung gegeben. (Lewandowsky, dieses Archiv, **119**, 70. 1914.)

„Wir müssen annehmen, daß die Differenzen im Gewebe an der ersten und an den späteren Inokulationsstellen die Differenzen in dem Verhalten der Bacillen



bedingen. Grob anatomisch können wir supponieren, daß die Gefäßalterationen an der ersten Stelle den Zutritt der Antikörper erschweren. Biochemisch könnten wir voraussetzen, daß die seit längerer Zeit imprägnierten Zellen zu intensiveren Reaktionen nicht mehr geeignet sind. Es kann auch sehr wohl sein, daß die verschiedenen Möglichkeiten sich kombinieren."

Der zweite Teil dieser Erklärung entspricht nicht unserer Auffassung. Wir glauben, daß die Herdreaktionen uns sinnfällig zeigen, daß auch die Herde mindestens lange Zeit „reagibel" sind. Den ersten hypothetischen Teil akzeptieren wir leichter, und es sei hier festgestellt, daß von uns in erweisbarer Weise bei der Erklärung des hier in Frage stehenden Problems etwas Analoges angeführt worden ist. Auch wir haben als Grund der Nichtausheilung des primären Herdes angegeben, daß die eigenen Antikörper an den primären Herd nicht mehr herankommen, soweit nekrotische Prozesse zu Verkäsungen geführt haben, in denen die Bacillen sitzen. Es lassen sich anatomische Beweise für diese Anschauung zahlreich anführen, und Lewandowsky hat sie auf Seite 59 seiner letzten großen Publikation als berechtigt akzeptiert. Hier möchten wir noch hinzufügen, daß die Möglichkeit besteht, daß an dem dauernden Sitz der T. B. die sessilen Receptoren (analog wie dies bei unseren Tuberkulinversuchen der Fall ist) sich an die dort herrschende Tuberkulinkonzentration gewöhnt haben, so daß stärkere Reize notwendig sind, um die T. B. zu „beschwören", und dies wird erzielt durch starke Tuberkulinreaktionen oder durch sonstige zur Propagation der Tuberkulose führende Ereignisse.

Lewandowsky lehnt nun die humoralen Antikörper nicht vollkommen ab, glaubt aber doch, daß bei der Frühreaktion gegen Superinfektion histiogene Antikörper (L. spricht wörtlich von lokalen, an das Gewebe gebundenen Vorgängen) mit im Spiel sind. Die Versuche auf Seite 19 (von L. zu anderem Zweck angestellt) beweisen aber, daß die histiogenen Antikörper „einem gegen T. B. jungfräulichen Tier experimentell einverleibt, ja gegenüber der Infektion mit T. B. ebenso versagen wie die Einverleibung der humoralen Antikörper." Also darf man doch nicht aus dem Versagen der humoralen Antikörper im Übertragungsversuch schließen, daß die Tuberkuloseimmunität rein histiogener Natur ist!

Auch die Beweiskraft der Versuche Lewandowskys auf Seite 28 und 29 scheint mir nicht groß zu sein. In ihrer Anlage gleich den Bailschen Aggressinversuchen beweisen sie nur, daß an Stellen der Reinfektion aufgeschlossene Bacillen vorhanden sind. Für die Bedeutung der histiogenen Antikörper beweisen sie aber um so weniger, als ja die übertragenen Stellen im neuen Tiere nicht als abortive Infektionen verlaufen, sondern trotz der vorhandenen histiogenen Antikörper zu progredienter tödlicher Tuberkulose führten. Daß Antikörper nicht humoral vorhanden sein können, ohne eine celluläre Erzeu-



gungsstelle zu haben, ist seit den Pfeiffer-Marxschen Versuchen selbstverständlich. Es ist weiter Bessau, auf dessen Beweisführung wir noch näher eingehen, ohne weiteres zuzugeben, daß im klinischen Krankheitsbilde die zelluläre Immunität nirgends eine so große Rolle spielt wie bei der Tuberkulose. Wir haben diese Bedeutung neben der uns noch wichtiger erscheinenden humoralen Immunität stets anerkannt und nur den Begriff sessile Receptoren[1]) statt histiogener oder lokaler Immunität gebraucht (1908), halten den sehr plastischen Begriff fest und können heute noch nicht anerkennen, daß der Begriff „lokale Immunität" für die Erleichterung des Verständnisses ein besonders glücklich gewählter wäre.

Ich möchte Wert auf die Feststellung legen, daß hier eigentlich zwischen mir und Lewandowsky kein Gegensatz besteht; denn auf Seite 30 sagt Lewandowsky: „Denn je mehr wir bei dieser Antikörperwirkung eine Beteiligung der lebenden Zelle annehmen müssen, um so wahrscheinlicher ist es, daß diese Tätigkeit kontinuierlich stattfindet, und daß nicht in einem bestimmten Augenblick so viel Antikörper frei vorhanden sind, um in einen anderen Organismus übertragen, sämtliche T. B. abzutöten", was wir ganz unterschreiben können, wenn wir von dem Stillstand der Antikörperbildung bei inaktiven Prozessen absehen, die durch Sensibilisierung wieder stimuliert werden kann. Auf Seite 71 aber sagt Lewandowsky, was zu dem oben Geäußerten in einem gewissen Gegensatz steht, was wir daher nicht unterschreiben können: „Die Theorie Wolff-Eisners ist dahin zu berichtigen, daß die Zerstörung der neu hineingebrachten T. B. in erster Linie nicht durch Schutzstoffe, die im Serum gelöst sind, geschieht, sondern durch spezifische celluläre Abwehrfunktionen." Hier liegt das Neue deutlich zutage, zu dem Lewandowsky jetzt geneigt ist, die lytische Theorie umzugestalten. Nach meiner Ansicht beweisen die vorliegenden Experimente nicht, daß die lytische Theorie, deren Einfachheit und Klarheit gerade Lewandowsky selbst rühmte, überholt ist. Lewandowsky hat mit der ihm eigenen kritischen Gewissenhaftigkeit selbst an anderer Stelle hervorgehoben, daß die Beweise, die gegen die humoralen Antikörper angeführt werden, nicht zwingende sind.

Seit Sahlis Eingreifen in die Diskussion wird unseren sessilen Receptoren, die er histiogene celluläre Antikörper nannte, eine Rolle zugeschrieben, und es ist sehr interessant, wie gerade Bessau, der eigentlich den hier eingeschlagenen Weg bis ans Ende gegangen ist,

[1]) A. Wolff-Eisner, Theoretical and practical considerations concerning the significance of the conjunctival reaction read by invitation at the meeting of the New York path. society 14. Okt. 1908. Journ. of the Amer. med. assoc., 52, 622 ff., und Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 45.



erklärt, er könnte sich mit Sahli nicht einverstanden erklären, da dieser ihm ein zu großer Anhänger der lytischen Theorie wäre. In der 3. Auflage seines bekannten Werkes richtet Sahli eine Frage an mich über meine Stellung zu den histiogenen Antikörpern, die mir seinerzeit nicht ganz verständlich war und die ich daher bis heute nicht beantwortet hatte. Ich sehe ein, daß eine Antwort jetzt nötig ist. Es ist durchaus irrtümlich, wenn man nach meinen Arbeiten behaupten wollte, daß ich den jetzt „celluläre Antikörper" genannten Gebilden früher keine Aufmerksamkeit zugewendet hätte. Denn schon 1909 habe ich Versuche über Tuberkulin mitgeteilt und die Ergebnisse auf Bindung des Tuberkulins an sessile Receptoren bezogen. Das sind aber die heutigen „cellulären Antikörper". Die damals beigegebene Abbildung macht jede Diskussion über die von mir betonte celluläre Natur dieser Antikörper unmöglich. 1908 habe ich in New York (auch in der Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 45 veröffentlicht), eine Behandlungsmethode der Tuberkulose mitgeteilt, welche die Vermehrung der sessilen Receptoren und damit die Steigerung der lokalen Antikörperbildung zum Ziele hatte. Auf diese Arbeit muß ich um so mehr verweisen, als Sahli jetzt 1920[1]) auf die intracutane therapeutische Injektion und die durch sie bewirkten Immunisierungsvorgänge in der Haut den größten Wert legt. Auch von mir mit waren die „cellulären Antikörper" zur Grundlage eines therapeutischen Vorgehens gemacht worden. Und schließlich habe ich in der Gynäkol. Gesellschaft 1910 mitgeteilt, daß die sessilen Receptoren sich an Tuberkulin gewöhnen und dann lokale Reaktionen dort ausbleiben, wo oft Tuberkulin injiziert wurde, z. B. am Arm, während sie am Bein noch auftreten[2]). Auch die lokale Reaktion bei Lupus, die ich beschrieben habe, ist Lewandowsky und den meisten Dermatologen bekannt. Sie ist von mir neben ihrer diagnostischen Bedeutung doch hauptsächlich als Beweis dafür immer und immer wieder angeführt worden, daß die Antikörper zuerst nicht humoral, sondern nur lokal im Krankheitsherde vorhanden sind, und ich habe immer wieder darauf hingewiesen, daß die Reinstillationsreaktionen dadurch zu erklären sind, daß die Receptoren der Zellen gegen Tuberkulin eine Empfindlichkeit bewahren, welche das ewig wechselnde Serum nicht jahrelang erhalten konnte. Einen einwandfreien Beweis für meine Auffassung bildet schließlich meine Erklärung der Herdreaktion, welche ich dadurch zustande kommen ließ, daß T. B.-Derivate (Tuberkulin) an sessile Receptoren gelangen. Kurz lassen sich meine Anschauungen dahin zusammen-

[1]) Sahli, Über Tuberkulinbehandlung mit besonderer Berücksichtigung der Intracutanbehandlung. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 27.

[2]) Wolff-Eisner, Über Tuberkulose und Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gyn., 68.



fassen, daß die Antikörperbildung an celluläre Antikörper geknüpft ist, die abgestoßen humorale Antikörper erzeugen. Als Sinn der Tuberkulintherapie erschien mir die vermehrte Erzeugung sessiler Receptoren; die wichtige Herdreaktion stellte sich mir als Funktion der sessilen Receptoren dar, die im Sinne Ehrlichs, je nach der quantitativen Gifteinwirkung, die Abstoßung von Antikörpern oder die Giftübertragung auf die vitalen Zellzentren (Nekrose) zur Folge hat. Es ist mit der Anführung dieser Tatsachen der Beweis erbracht, daß wir die Bedeutung der cellulären Antikörper bei Tuberkulose sehr hoch bewertet haben, während wir jetzt gegen eine Überbewertung uns wenden müssen. Unser Widerspruch ist nicht von dem Wunsch diktiert, daß ein Autor seine Theorie nicht gern überholt sieht, sondern ein ganz prinzipieller Standpunkt veranlaßt mich, in diesem Punkte Lewandowsky zu widersprechen. Celluläre Receptoren sind für mich keine Antikörper gegen Bakterien, sondern wollen erst welche werden. Solange sie sessil sind, können sie nicht mit Bakterien in Reaktionskontakt treten, und sowie sie frei abgestoßen sind, sind sie eben humorale Antikörper. Daß diese Auffassung die Ehrlichs bis zu seinem Tode war, dafür kann ich die Manen des großen Forschers zitieren. Kein denkender Serologe glaubt heute an humorale Antikörper, die nicht cellulärer Abstammung sind. Daß wir die Bedeutung der cellulären sessilen Receptoren unterschätzt haben, wird niemand behaupten können, der sich nicht den oben mitgeteilten und leicht nachprüfbaren Tatsachen verschließt. Und die Bedeutung der cellulären Immunitätsvorgänge ist von uns schon zu einer Zeit hervorgehoben worden, wo die Mitteilungen auf Widerstand, und was uns bedeutungsvoller als dies zu sein scheint, auf jahrelange völlige Nichtbeachtung stießen.

Neben dem großen Werk von Lewandowsky gibt das Zielersche den Beweis für die intensive wissenschaftliche Arbeit, welche die Dermatologen auf dem Tuberkulosegebiet entfalten. Auch auf das Zielersche Werk muß ich Bezug nehmen, vor allem aus dem Grunde, weil der Streit um die „Wolff-Eisnersche Theorie" einen umfangreichen Diskussionspunkt zwischen Lewandowsky und Zieler bildet. In dieser Diskussion ist es vorgekommen, daß Lewandowsky einen Satz aus einer Arbeit von Zieler zitiert, der das vollständige Einverständnis Zielers mit der Wolff-Eisnerschen Theorie ausdrückt, während er in Wirklichkeit ein Zitat von Jadassohn darstellte. An diesem Mißverständnis ist Lewandowsky sicher ohne Schuld, denn der betr. Satz war von Zieler ohne Zitierung von Jadassohn und ohne Anführungsstriche wiedergegeben, so daß usancemäßig jeder Leser eine Äußerung des Autors selbst annehmen mußte. Hierbei ist für mich nur kaum verständlich, wie Lewandowsky annehmen konnte,



Zieler sei ein unbedingter Anhänger meiner Theorie geworden, nachdem er vor gar nicht so langer Zeit über Lewandowsky selbst in bezug auf meine Theorie sich folgendermaßen geäußert hatte:

(In der Besprechung meines Buches „Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität".) „Für den Dermatologen bietet das Werk somit wenig Interesse, da es wenig geeignet ist, den Lernenden richtige Anschauungen zu vermitteln. Daß es selbst auf Erfahrene bestechend und damit völlig irreführend wirken kann, beweist die Arbeit von Lewandowsky." (Experimente und Studien über Hauttuberkulose in Bd. 98 dieses Archivs.)

Und ohne Rückzugsgefechte wird im wissenschaftlichen Krieg doch niemals aus einem Saulus ein Paulus, und dies war um so weniger anzunehmen, als Zieler in seiner Arbeit sogar im Vorhandensein von T. B. bei Darmerkrankungen der Phthisiker Beweismaterial gegen die lytische Theorie sieht. Aber trotz alledem mehren sich die Berührungs- und Annäherungspunkte, so daß in absehbarer Zeit ein Ausgleich zwischen den Meinungen, die sich einst diametral gegenüberstanden, zu erzielen sein dürfte, und vor allem möchte ich gern feststellen, daß die Polemik jetzt eine so sachliche ist, daß sie eine Förderung der Sache, die wir doch alle gleichmäßig erstreben, ermöglicht. Ich bin mit Lewandowsky jedoch auch der Ansicht, daß es der neuen Arbeit von Zieler eigentümlich ist, daß sie sich nicht ganz zu einem präzisen Standpunkt durchringen kann. Außer den schon von Lewandowsky angeführten Tatsachen wird jeder aufmerksame Leser dafür verschiedene Belege finden. Vor allem liegt es daran, daß Zieler bei seiner eminenten Literaturkenntnis oft mit Kasuistik anderer Autoren arbeitet, deren Richtigkeit oder Nichtrichtigkeit überhaupt nicht nachprüfbar ist. Wir sind bei der Tuberkulose erst mit der Aufstellung der Grundgesetze beschäftigt, und bei einer so polymorphen Krankheit, wie es die Tuberkulose ist, können immer extreme Fälle vorkommen, welche eine oft ad hoc aufgestellte Theorie stützen. Nur die Theorie aber, welche möglichst zwanglos alle Tuberkuloseprobleme umfaßt, durchdenken läßt und klärt, ist die beste. Daß selbst bei der relativ besten Theorie doch noch Rätsel bleiben, wie die Schwierigkeit der Übertragung der Überempfindlichkeit und die mangelhafte Wirkung des Tuberkuloseserums im fremden Tierkörper und in vitro, ebenso bei seiner therapeutischen Anwendung, wird von uns am wenigsten bestritten. Eine Möglichkeit, gerade diesen nur auf umfassendster experimenteller Grundlage nachzugehenden Problemen näherzutreten, ist mir persönlich aus äußeren Gründen leider bisher noch nicht gegeben worden, da mir der hierzu erforderliche Wirkungskreis verschlossen blieb.

Wenn auch Lewandowsky glaubt, durch seine letzten Forschungen über meine Theorie fortgeschritten zu sein, so rühmt er ihr doch ihre „außerordentliche Einfachheit" nach und sagt von ihr, sie habe „durch ihre schematische Klarheit viel dazu beigetragen, das



Verständnis für diese Dinge zu fördern". Und an anderer Stelle: „aber die Gerechtigkeit verlangt anzuerkennen, daß alle anderen, die seitdem auf diesem Gebiete gearbeitet haben, wie Zieler, Gougerot und ich (Lewandowsky), im wesentlichen den Gedankengängen Wolff-Eisners gefolgt sind." Daß die Aufstellung einer Theorie von großer Klarheit möglich war, ist vielleicht gerade dadurch gegeben, daß ich nicht wie Zieler ein Kenner der kompliziertesten Probleme der Hautpathologie war und so gerade gewissermaßen ahnungslos auf dem Hauptwege fortschritt, während Zieler sich in den interessanten und gepflegten Seitenpfaden erging. Es erscheint mir zweifelhaft, ob die Klarheit der Theorie erhalten bleibt, wenn an ihr komplizierte Erweiterungen erforderlich werden, und darum muß ich mich noch zu einigen Punkten der Diskussion über die lytische Theorie äußern, weil ich zwar in vielen, aber nicht in allen Punkten mit der Verteidigung, die Lewandowsky ihr angedeihen läßt, mit ihm konform gehe.

Das Argument Zielers, daß anatomisch zwischen erster und Reinfektion nur quantitative, nicht qualitative Unterschiede bestehen, wird, wie erwähnt, von Lewandowsky bestritten, ist aber eigentlich gar kein Argument. Denn in der ganzen Immunitätslehre bestehen zwischen normalem und immunem Tier nur quantitative Unterschiede, und wenn bei der Tuberkulose andere Verhältnisse zu bestehen scheinen, so beruht dies nur auf der zufälligen Tatsache der besonders schweren Lysierbarkeit der T. B., wodurch anscheinend dort qualitative Unterschiede geschaffen werden, wo in Wirklichkeit doch nur quantitative Unterschiede vorhanden sind. Zieler sagt an einer Stelle: „Auch der Annahme, daß das Zusammentreffen lytischer Antikörper mit T.-B.-Substanzen (bzw. Tuberkulin) zur Entstehung giftiger Produkte führe, welche die Ursache der Reaktion seien, widerspricht die Wirkung bakteriolytischer Tuberkulosesera, die Tuberkulin und T. B. nicht giftiger machen, sondern entgiften, und sogar die spezifische Wirkung des Tuberkulins aufheben, was mit der Theorie Wolff-Eisners sich kaum vereinen läßt." Lewandowsky sagt dazu: „Das läßt sich sehr wohl vereinen, da Wolff-Eisner bei der Tuberkulose neben der lytischen eine antitoxische Immunität annimmt." Das ist ein absolutes Mißverständnis; denn das habe ich nie getan, und ich muß daher irgendwie von Lewandowsky mißverstanden worden sein. Dagegen beruht die Schlußfolgerung von Zieler, die ich als logisch anerkenne, doch auf falschen Voraussetzungen. Die spezifische Allgemeinwirkung des Tuberkulins wird nicht durch bakteriolytisches Serum, sondern nur durch Bindung an sessile Gewebsreceptoren aufgehoben, soweit nicht die gänzlich unspezifische Kolloidschutzwirkung in Betracht kommt. Auf diese Verhältnisse habe ich in verschiedenen Arbeiten hingewiesen.



Die von Zieler oben geschilderte Wirkung der bakteriolytischen Tuberkulosesera beruht im wesentlichen auf den Behauptungen von Fritz Meyer über das mit Antikörpern beladene, sog. sensibilisierte Tuberkulin. Wenn Zieler meine mitgeteilten Versuche, die mit der zur Auswertung der Tuberkulingiftigkeit jetzt allgemein anerkannten Technik der intracutanen Injektion ausgeführt sind und die sehr leicht zu wiederholen sind, anstellt, wird er sich überzeugen, daß meine Ausführungen über die Nichtentgiftung des Tuberkulins durch (bakteriolytische) Antikörper zutreffend sind. Die Arbeit, die diesen Nachweis erbringt, dessen theoretische Bedeutung mir nicht unwesentlich zu sein scheint, dürfte auch Lewandowsky entgangen sein. Indem ich mir erlaube, auf sie hinzuweisen, möchte ich doch hervorheben, daß die hier berührte, sicherlich sehr wichtige Frage, an sich meine Lysintheorie nicht direkt tangiert, nachdem Pfeiffer und Friedberger die Theorie aufgestellt haben, daß die völlige Besetzung sämtlicher Receptoren eines Bacillus mit bakteriolytischen Antikörpern (Amboceptoren) völlige Entgiftung zur Folge haben kann. Die Entgiftung der T. B. und des Tuberkulins durch bakteriolytische Antikörper (die für die Menschheit sehr segensreich wäre und die ich auf Grund meiner Versuche leider bestreiten muß), würde daher die lytische Theorie durchaus nicht erledigen. An anderer Stelle, S. 131, sagt Zieler in Übereinstimmung mit uns über Hauttuberkulose: „Die fast regelmäßige Gutartigkeit beruht auf ganz anderen Bedingungen. Es handelt sich hierbei wohl stets um Reinfektion bei schon bestehender, durch Infektion erworbener Immunität." Und auf Seite 151 spricht er aus: „daß ein tuberkulöser Herd die Heilung eines anderen verhindern kann". „So sah Brandweiner eine absteigende Urogenitaltuberkulose, insbesondere einen Lupus vulgaris der Glans penis nach Entfernung einer schwer tuberkulosen Niere heilen." Hier befindet sich Zieler aber mit der ersten der zitierten Äußerungen im Widerspruch, und zwar darum, weil er völlig inkommensurable Dinge miteinander in Vergleich gesetzt hat. In meinem mit von Kuthy herausgegebenen Werke über die Prognosenstellung bei der Lungentuberkulose (Urban & Schwarzenberg 1914) haben wir doch mit größtem Nachdruck darauf hingewiesen, daß die Giftüberlastung die Heilung verhindert und daß die Heilung dadurch herbeigeführt wird, daß die Giftüberlastung beseitigt wird. Ein Herd mit optimaler Giftproduktion ist für die Immunisierungsprozesse anders zu bewerten, als ein Herd mit Giftüberlastung. Die viele Arbeit, welche beim Studium der Wrightschen Opsonine aufgewendet worden ist, sollte wenigstens die Wirkung gehabt haben, daß man diese beiden biologisch grundverschiedenen Verhältnisse, die bei der gleichen Infektion bestehen, auseinanderhält. Ähnlich wie beim Pneumothorax, der die Giftüberladung beseitigen kann, liegen die Verhältnisse bei



der Exstirpation einer Niere. Gerade hier, wo sich Zieler mit sich selbst in Widerspruch setzt, zeigt es sich, daß man bei der Tuberkulose mit Kasuistik alles beweisen kann. Daß sich Zieler trotzdem in seinen Auffassungen uns nähert, zeigt sein zuerst angeführter Satz. Wir wollen daher die Diskussion über die lytische Theorie hier nicht weiter fortführen, obwohl auch ich den dermatologischen Gegenbeweisen Zielers noch mancherlei hinzuzufügen hätte.

Hier wollen wir uns darauf beschränken, noch ein paar Einzelfragen zur Klärung zu bringen, die uns doch für die gesamte Beurteilung nicht unwichtig erscheinen. Zielers Literaturverzeichnis umfaßt 2423 Nummern. Da ist es verständlich, daß er nicht jede Arbeit vor der Niederschrift noch einmal durchgelesen hat. Dies scheint besonders mit unseren Publikationen der Fall gewesen zu sein, die er früher sicher einmal sehr genau gelesen hat, die sich ihm jetzt aber so darstellen, wie in seiner Kampfstellung gegen uns die Erinnerung sich ihm eingeprägt hat. Wenn wir uns zum Tatsächlichen wenden, so sagt er auf Seite 184:

„Wolff-Eisner hat dann die den erwähnten Berichten gegenüber einen Rückschritt bedeutende Behauptung aufgestellt, daß bei Hauttuberkulose, insbesondere beim Lupus, im Gegensatz zu anderen Dermatosen die Hautimpfung im Herd stets wesentlich anders verlaufe als in gesunder Haut, und daß diese bei Lupus sehr häufig negativ ausfalle. Dies entspricht, wie jeder weiß, der viel Pirquetimpfungen bei Lupus vorgenommen hat, nicht den Tatsachen oder ist höchstens durch ein sehr einseitiges Material zu erklären, Denn bei Lupus fallen Cutanimpfungen fast ausnahmslos positiv aus (Bandler und Kreibich, Define, Meirowsky u. v. a.). Wolff-Eisner hat später die erwähnte Behauptung auf beginnenden (exogen entstandenen) Lupus beschränkt (für den auch F. Pinkus diese Methode als diagnostisch brauchbar ansieht, s. a. u. Oppenheim, Lupus miliaris disseminatus, S. 187), während er bei schon behandelten Fällen nicht die gleichen Unterschiede feststellen konnte".

Hier wird dreierlei miteinander konfundiert:

1. die von uns gefundene unbestreitbare Tatsache, daß nach zahlreichen Tuberkulininjektionen die Tuberkulinreaktionen (besonders die cutanen und intracutanen) anders, d. h. im Sinne geringerer Tuberkulinempfindlichkeit ausfallen; beim Ochsen oft schon nach einer Tuberkulininjektion (vgl. die Angaben von Klimmer und Wolff-Eisner), und daß daher der Ausfall der Tuberkulinreaktionen beim tuberkulinbehandelten Individuum anders zu bewerten ist als beim nichtvorbehandelten. Diese Frage ist in meinem von Zieler mehrfach zitierten Werk sehr ausführlich behandelt worden, weil sich an diesen Befund mein Kampf gegen die damals herrschende Anschauung knüpfte,



welche dieses Negativwerden der Tuberkulinreaktion als Immunität im Sinne eines zu erstrebenden therapeutischen Vorganges darstellte.

2. die Frage, ob Tuberkulininjektionen in dermatologischen Krankheitsherden eine verstärkte Reaktion auslösen oder nicht. Das ist eine Tatfrage, und ich möchte mich darum hier auf die Bemerkung beschränken, daß Herdreaktionen auf die Zufuhr von Tuberkulin in den Herd ja keine Entdeckung von mir sind und daß gerade die Dermatologen immer von den Herdreaktionen nach subcutaner Tuberkulininjektion reden. Weshalb Herdreaktionen nun geleugnet werden, wenn man das Tuberkulin nicht subcutan injiziert, sondern direkt in den Herd bringt, ist mir unerfindlich.

3. habe ich nie behauptet, daß die Cutanreaktion (an gesunder Hautstelle ausgeführt) bei Lupus meist negativ ausfällt. Das ist schon darum nicht möglich, weil der Lupus meist nicht die einzige Tuberkuloselokalisation darstellt und weil bekanntermaßen ich selbst immer angegeben habe, daß 70—90 % der sogenannten Gesunden cutan positiv reagieren. Wie kann Zieler da sagen: ich hätte behauptet, daß die Cutanreaktion bei Lupus sehr häufig negativ ausfällt[1]). Ich habe nur auf die seltenen Fälle, die bei sicherem Lupus negative Cutanreaktion (an gesunder Hautstelle) aufweisen. besonderen Wert gelegt, weil sie eine große theoretische Bedeutung für unsere Auffassung, wie die Tuberkulinempfindlichkeit zustande kommt, haben. Wie Jadassohn ganz richtig vermutet und wie ich ausdrücklich feststellen möchte, habe ich die negative Cutanreaktion bei Lupus besonders bei jungen Kindern gesehen, was aber die prinzipielle Bedeutung dieses Befundes für die Theorie in keiner Weise einschränkt und darum sicher „keine einen Rückschritt bedeutende Behauptung“ (Zieler) ist.

Zieler sagt weiter: Tuberkulöse Strukturen bilden sich übrigens erst in wesentlich späterer Zeit nach der Infektion aus, so daß auch hieraus hervorgeht, daß die von Lewandowsky vertretene Annahme Wolff-Eisners: „Tuberkulöse Gewebe bilden sich erst aus, wenn reichlich genug Lysine vorhanden sind“ auf eine experimentelle Begründung keinen Anspruch machen kann. Als Anmerkung zum ersten Teil seines Satzes setzt er die Befunde von Joest, Enshoff und Semmler, die bei subcutaner T. B.-Injektion nach 24 bis 48 Stunden resp. 5 Tagen schon kleinste Epithelioidzellentuberkel feststellten: „also schon vor allgemeiner Überempfindlichkeit“ setzt Zieler hinzu. Das widerspricht doch Zielers eigener Angabe, „daß sich tuberkulöse Strukturen in wesentlich späterer Zeit nach der Infektion erst ausbilden.“ Dann habe ich doch nie behauptet, daß sich Tuberkel erst

[1]) Z. B. in der Derm. Zeitschr. 18, H. 6, 623 ist dies so klar behauptet, daß ein Mißverstehen meinerseits kaum möglich ist.



bilden, wenn allgemeine Überempfindlichkeit vorhanden ist. Denn gerade in den Lupusfällen ohne Cutanreaktion, die Zieler vorher eine „einen Rückschritt bedeutende Behauptung" nannte, habe ich doch nachgewiesen, daß es tuberkulöse Strukturen ohne allgemeine Überempfindlichkeit gibt. Wenn, wie ich annehme, die Lysine im Krankheitsherd erzeugt werden, müssen sie doch an dieser Stelle zuerst vorhanden sein. Und auf der Seite vorher (S. 257) hatte Zieler gesagt: „daß hierbei die Entstehung histologischer Tuberkulose nicht die T. B. selbst das ursächliche Moment bilden, sondern gelöste Leibessubstanzen ist schon stets der Standpunkt der Pathologen gewesen (s. o. Orth)." Das ist sachlich in dieser Allgemeinheit nicht richtig, sonst würde ich nicht noch heute für diese Anschauung kämpfen müssen. Noch heute widerspricht ein so bedeutender Tuberkuloseforscher wie mein Freund und Lehrer P. von Baumgarten mir in diesem Punkte. Aber wenn es die Ansicht von Zieler ist, daß gelöste Leibessubstanzen das ursächliche Moment T. B. bilden, so verstehe ich wieder seine ganze Polemik gegen die lytische Theorie nicht; denn die Lysine haben doch in der lytischen Theorie nur den Sinn und die Bedeutung, daß den durch sie gelösten Leibessubstanzen der T. B. die Wirkung auf den Organismus ermöglicht wird.

Die Bessauschen Anschauungen über die Tuberkulinwirkung.

Während die Tuberkulintheorie, welche gewöhnlich mit unserem Namen bezeichnet wird, eine Übertragung der Ehrlich-Pfeifferschen Endotoxinlehre auf die Tuberkulose ist, wenn auch eigene Forschungen über die Überempfindlichkeit naturgemäß als wesentliches Glied hineingearbeitet sind, so sucht Bessau, auch wie ich ein Schüler von Pfeiffer, nachzuweisen, daß die Tuberkulose nicht den Ehrlich-Pfeifferschen Gesetzen folgt. Er ist zur Zeit der extremste Verfechter der u. E. schon von Lewandowsky überbewerteten histiogenen Immunität.

Nach Bessau ist die histiogene Immunität, und sie allein, die Ursache der Tuberkuloseunempfindlichkeit. Dabei ist Tuberkulin für ihn ein besonderer Stoff, der im Gegensatz zum Tuberkelbacilleneiweiß nicht den Gesetzen der Anaphylaxie folgt. Das Absinken der Tuberkulinüberempfindlichkeit nennt er Kat-Anaphylaxie und hält es nicht für spezifisch, sondern es soll gleichzeitig gegenüber allen anaphylaktisierenden Stoffen auftreten (dagegen nicht gegenüber den Toxinen). Bessau hat dann weiter Betrachtungen über die Tuberkulintherapie angestellt, auf die wir auch eingehen werden, die aber mit seiner Theorie nur indirekten Zusammenhang haben.

Ganz im Gegensatz zu Bessau haben wir bei unserer Tuberkulintheorie den Standpunkt vertreten, daß die Tuberkulinreaktion eine anaphylaktische ist und daß viele Gründe dafür sprechen, daß zwischen



Tuberkelbacillen und der Wirkung des Tuberkulins im wesentlichen nur quantitative Unterschiede bestehen. Dörr hatte dann 1909 auch anerkannt, daß das Tuberkelbacilleneiweiß den Gesetzen der Anaphylaxie folgt. Für das Tuberkulin bestreitet Bessau es, weil es kein Eiweiß, sondern ein Polypeptid ist und vor allem, weil die Tuberkulinreaktion nicht identisch mit der Eiweißanaphylaxie ist. Dazu sollen zum Bild der Überempfindlichkeit bei der Tuberkulinreaktion der akute Tod, die Komplementverarmung und die Lungenblähung fehlen.

Diese Ausführungen halten wir schon darum für absolut nicht beweisend, weil die Lungenblähung, welche für den anaphylaktischen Tod charakteristisch sein soll, schon nach der Tierspezies wechselt und z. B. bei unserem anaphylaktischen Kaninchentod vermißt wurde. Weiter ist es recht auffällig, daß nach Bessau die Tuberkulinempfindlichkeit gleichzeitig mit der Empfindlichkeit gegenüber anderen anaphylaktisierenden Stoffen verschwindet, und all dies muß Bessau selbst wohl zum Bewußtsein gekommen sein, denn an anderer Stelle schreibt er wieder, „daß die Tuberkulinreaktion mit der echten Anaphylaxie verwandt sei". So ist in dieser Auffassung ein gewisses Schwanken zu bemerken, und wenn somit Bessau wieder an anderer Stelle sagt: „Bei der Tuberkulinüberempfindlichkeit waren eigentlich die theoretischen Voraussetzungen für die Antikörperhypothese nicht gegeben, da die spezifische Substanz im Tuberkulin nicht anaphylaktogen wirkt," so scheint uns dies eine mangelnde Präzision der Fassung und ein Widerspruch mit dem eben zitierten Satz vorzuliegen, und zwar in einem Punkte, der von prinzipieller Bedeutung ist.

Wir haben uns dann den Ausführungen Bessaus zuzuwenden, aus denen er folgert, daß die Tuberkulinüberempfindlichkeit nicht auf humoralen Antikörpern beruhen kann. Hier können wir absolut nicht zugeben, daß die passive Übertragung der Überempfindlichkeit einzig und allein den Beweis für das Vorhandensein von Antikörpern bildet. Zunächst finden wir bei Bessau selbst Beweise, daß auch, wenn die Sensibilisierung mit Serum erfolgt war, der Nachweis der Antikörper versagen kann. Umgekehrt weist dann Bessau gelungene Übertragungsversuche der Tuberkulinempfindlichkeit, wie sie Austrian, Thiele, Embleton mitgeteilt haben, zurück, weil bei diesen Versuchen nicht die Tuberkulinüberempfindlichkeit, sondern „Tuberkelbacillen-Eiweiß-Anaphylaxie" übertragen worden ist. Wenn man so in der Beweisführung vorgeht, so heißt dies, die Möglichkeit eines Beweises abschneiden, da wir — und seit langer Zeit nicht mehr allein — eine bis zur Wirkungsgleichheit gehende Analogie zwischen Tuberkelbacilleneiweiß und Tuberkulin annehmen.



Wichtiger sind die Einwände von Bessau zu bewerten, die er auf den Vergleich der intracutanen Reaktionen nach Serum und Tuberkulininjektionen basiert. Er folgert aus diesen Versuchen:

1. Der Steigerung der Serumüberempfindlichkeit geht stets eine Inkubationszeit, in der die Antikörperbildung erfolgt, voraus, bei Tuberkulin oft nicht. Bessau scheint hier zu übersehen, daß der auf Tuberkulin überhaupt Reagierende stets tuberkuloseinfiziert ist und daß daher bei einem solchen Individuum für die Antikörperproduktion gegenüber Tuberkulin andere Verhältnisse vorliegen, als gegenüber Serum (Überempfindlichkeitszustand, beschleunigte Reaktion Pirquet).

2. meint er, daß beim Tuberkulin das schubweise Auftreten von Reaktionen (was er als Phänomen der Kranzbildung bezeichnet), im Gegensatz zu Versuchen mit Serum stets vermißt wird.

Demgegenüber ist zu bemerken, daß von Wolff-Eisner schon 1908 in seinem Werke „Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität" (das Bessau nebenbei bemerkt überhaupt nicht zu kennen scheint), im Text und in einer Kurve das schubweise Auftreten von Tuberkulinreaktionen mitgeteilt worden ist (cf. die Abbildung der Kurve 10 aus Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität, Würzburg 1909).

Da von Bessau nun das schubweise Auftreten einer Reaktion als charakteristischer Ausdruck eines erfolgten Antikörperschubes angesehen wird, so schließt unsere damalige Mitteilung, deren Richtigkeit unbestritten geblieben ist, eine prinzipielle Differenzierung der Serum- und Tuberkulinreaktionsverhältnisse auf dieser Grundlage aus.

Die Äußerung von Bessau: „in unmittelbarer Beziehung zum spezifischen Tuberkuloseschutz kann nach unseren Erörterungen nur die lokale Tuberkulinüberempfindlichkeit stehen," ist mit den von Römer (bei der intravenösen T. B.-Infektion vorbehandelter Rinder) erhobenen Befunden nicht in Einklang zu bringen, und es sind überhaupt alle Erfahrungen über die erhöhte Resistenz bei den sogenannten Reinfektionsversuchen unerklärlich, wenn man die Tätigkeit und Wirkung humoraler Antikörper ausschließen will, da ja die Reinfektion nicht gerade an den Stellen, wo lokale Antikörper sitzen, erfolgt.

In den Tatsachen finden u. E. die Bessauschen Theorien somit keine unbedingte Stütze, sondern lebhafte Bedenken. Es muß daher das Beweismaterial, auf welches Bessau seine Anschauungen zu stützen sucht, einer Analyse unterzogen werden. Bessau hat in seinen Arbeiten seine Versuchsprotokolle in extenso mitteilen können. Von einem einzigen Versuch füllen die Protokolle 15 Seiten. Der Umfang dieser Bessauschen Protokolle erfordert ein sehr intensives Studium. Ob sie dieses in ausreichendem Maße gefunden haben, möchte ich aus dem Grunde bezweifeln, weil erstaunlicherweise die Auffassung



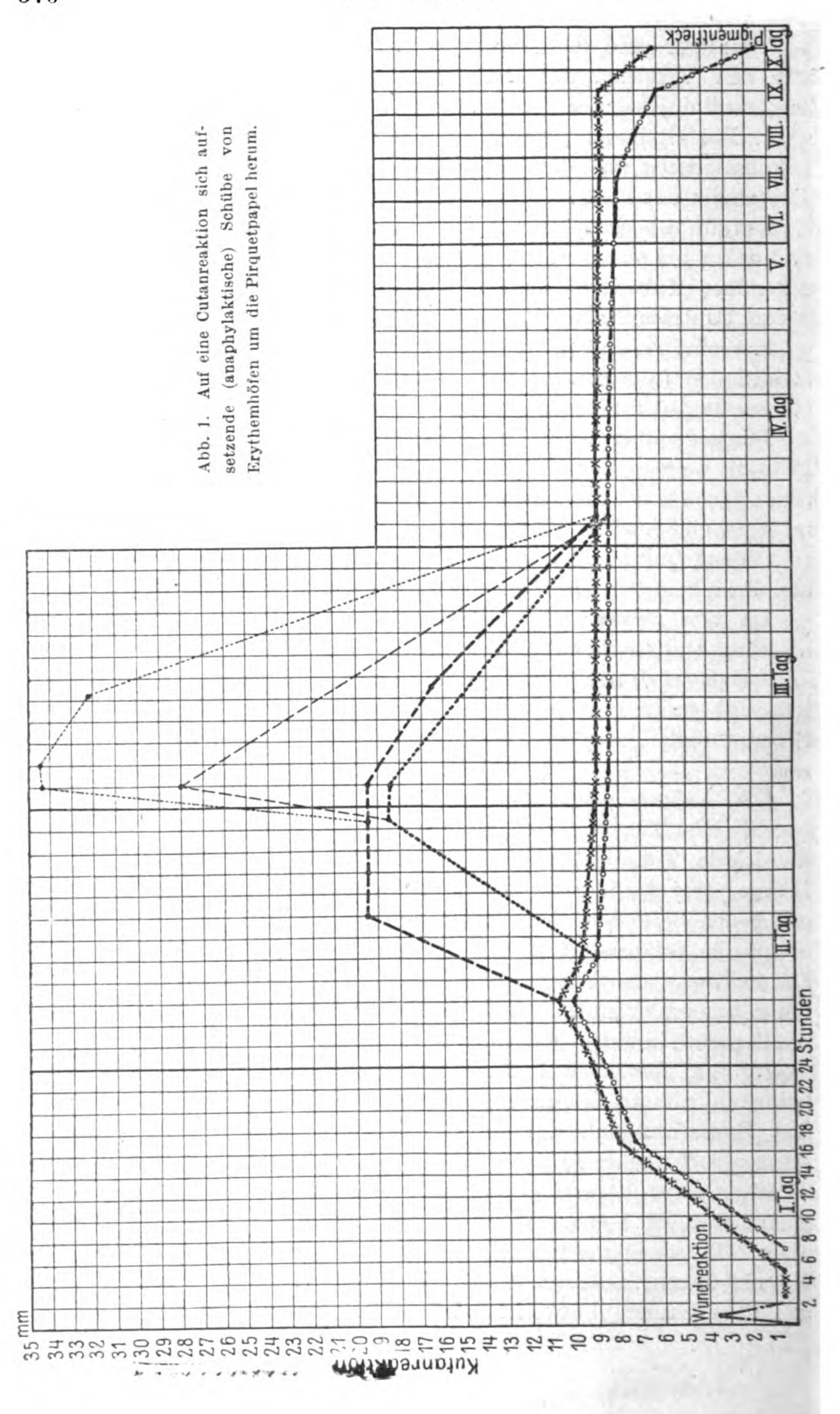


Abb. 1. Auf eine Cutanreaktion sich aufsetzende (anaphylaktische) Schübe von Erythemhöfen um die Pirquetpapel herum.

von Bessau bisher nirgends Widerspruch gefunden zu haben scheint. Um für unsere Ausführungen die Nachprüfungen der Bessauschen Protokolle zu erleichtern, haben wir versucht, sie in Kurvenform überzuführen, indem wir als Abszisse stets die maximale Reaktion einzeichneten. Die Übersicht ist sicher so erleichtert, und es steht ja jedem, der zu diesen Fragen Stellung nehmen will, frei, die Originalprotokolle daneben in Benutzung zu nehmen.

Bessau hat nun zunächst (1915) gezeigt, daß ein Absinken der Empfindlichkeit gegenüber Rinderserum eintritt, wenn andauernd intracutane Injektionen von 0,1 ccm Rinderserum vorgenommen wurden. Dabei stieg die Empfindlichkeit bis zum 11. Tage an, um dann nach verschiedenen Schwankungen am 27. Tage auf den Nullpunkt abzusinken.

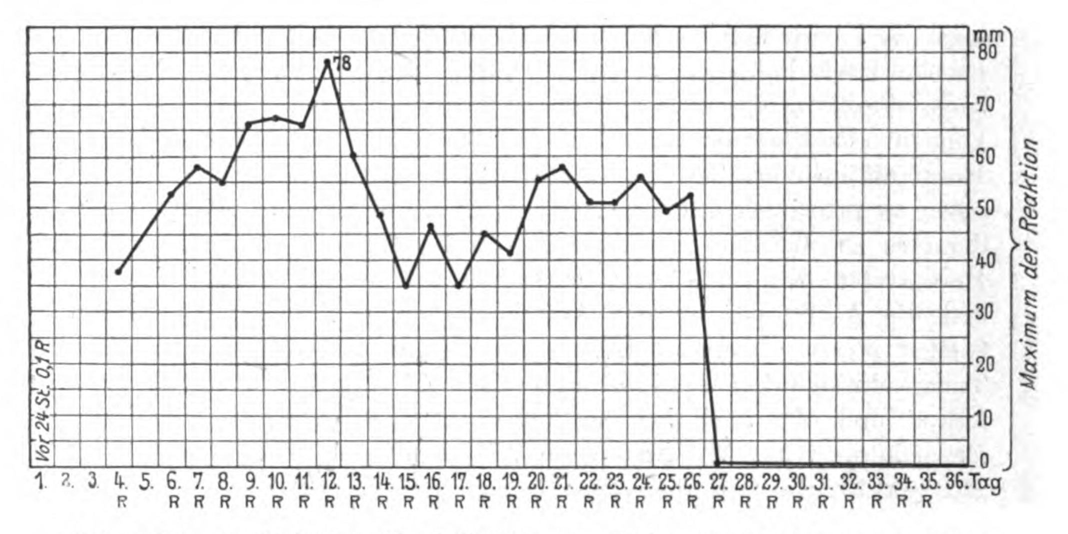


Abb. 2. Kurve des Verlaufs der Empfindlichkeit gegen Rinderserum bei intracutaner Injection, „R" bedeutet, daß an dem betreffenden Tage 0,1 ccm Rinderserum intracutan injiciert wurde.

Bessau deutet dieses Phänomen u. E. nicht sehr überzeugend als ein Ermüden der Antikörperproduktion. Gerade hier scheinen uns histiogene Gewöhnungsverhältnisse vorzuliegen, wofür in sehr erheblichem Maße spricht, so daß wir schon 1910 (in der Berliner gynäkologischen Gesellschaft) darauf hingewiesen haben, daß unter Umständen das Absinken der Überempfindlichkeit lokal erfolgt, also sich z. B. am Arm andere Überempfindlichkeitsverhältnisse vorfinden als am Bein.

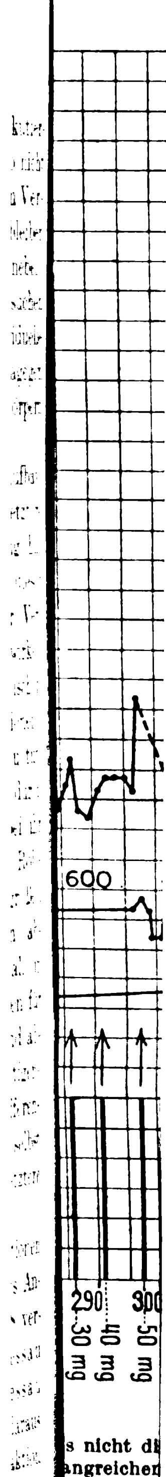
Bessau berichtet ausdrücklich, daß er das Absinken der Überempfindlichkeit nur bei der intracutanen Injektion von Serum, nicht auch bei der von Tuberkulin beobachtet habe. Diese Feststellung erlaubt aber keine anderen Schlüsse, da das Absinken der Tuberkulinempfindlichkeit nach Tuberkulineinverleibung — es mußte doch nicht

gerade die intracutane sein — doch jetzt wohl nicht mehr diskutierbar ist. Das Absinken der Tuberkulinempfindlichkeit bleibt also nicht an sich aus, sondern nur unter gerade diesen speziellen Versuchsbedingungen. Bei diesen zeigt sich allerdings ein Ausbleiben des Absinkens der Überempfindlichkeit beim Tuberkulin, was, nebenbei bemerkt, in ganz gleicher Weise auch bei verschiedenen Versuchen Bessaus mit Serum vorkam, wo er es allerdings als „individuelle Differenz" ansieht und vermerkt. Ein so geführter Beweis soll dagegen sprechen, daß die Tuberkulinüberempfindlichkeit auf Antikörpern beruht!

Bessau verweist weiter auf den differenten histologischen Aufbau, welche Tuberkulin und Anaphylaxiegift bewirken, wobei das letztere nur entzündliche Veränderungen setzen soll. Diese Scheidung hat nach Lewandowskys Versuchen keine Bedeutung mehr, da dieser nachgewiesen hat, daß auch Tuberkelbacillen bei bestimmter Versuchsanordnung einen entzündlichen histologischen Aufbau bewirken können. Und ebenso erscheint es sehr fraglich, ob man zwischen Herdreaktionen und den sogenannten „Wiederaufflammungsreaktionen" einen so prinzipiellen Unterschied machen darf, wie es Bessau tut, denn es ist durchaus nicht sicher, ob Herdreaktionen direkt durch Herantreten des Antikörpers entstehen und ob nicht auch bei ihr erst die Antikörper bei der Aufschließung des Antigens eine Rolle spielen müssen; denn auch Bessau erkennt an, daß nach großen Tuberkulininjektionen die Empfindlichkeit gegen Tuberkulin abnimmt und dies auch bei der intracutanen Prüfung, also lokal, in Erscheinung tritt. Wir halten die Wiederaufflammungsreaktionen für Herdreaktionen, und die von uns seinerzeit beschriebenen und abgebildeten sind nach Tuberkulininjektionen, also nach direkter Antigenzufuhr, entstanden. Und im übrigen scheint Bessau die Differenzierung der Herdreaktionen von Wiederaufflammungsreaktionen selbst nicht strikt durchzuführen, denn auf Seite 413 bezeichnet er letztere selbst als „Herdreaktionen".

Wenn Bessau dann weiter die lokalen Tuberkulinreaktionen „frischgebildetes tuberkulöses Gewebe" nennt, so entspricht dies Anschauungen, die wir nicht neuerdings, sondern schon seit 1908 vertreten, widerspricht, aber der prinzipiellen Trennung, die Bessau zwischen Tuberkulin und Tuberkelbacilleneiweiß macht. Wenn Bessau unsere Befunde (Stadelmann; Wolff-Eisner) zitiert und daraus ausführt, daß die Aufflammungsreaktionen vor der Allgemeinreaktion auftreten, so ist dies für Bessaus Theorie gar nicht verwendbar, da diese Reihenfolge in unseren Versuchen nur eintrat, wenn die Wiederaufflammungsreaktionsstellen auf dem Wege lagen, den das Tuberkulin von der Injektionsstelle zum Krankheitsherde zurücklegen mußte.





s nicht di
angreichen
Dies ist u
ie Richtig
Nur verla
daß man
n so ange
tane Stic
nit der T
festzuste
nd wie d
ndert aus

Liegen die alten Tuberkulinstellen z. B. am linken Arm und ich spritze Tuberkulin intravenös oder subcutan ins rechte Bein, so kann es zur Fieberreaktion vor dem Aufflammen der alten lokalen Reaktionsstellen kommen.

Wenn wir uns nach diesen kritischen Vorbemerkungen der großen Versuchsserie von Bessau zuwenden, so können wir auch aus ihr nicht die gleichen Schlußfolgerungen ziehen, wie er.

Die Behauptung von Bessau, daß die Antianaphylaxie nach allgemeiner Tuberkulinreaktion nicht spezifisch ist, sondern daß generell die anaphylaktische Empfindlichkeit aufgehoben wird, hat zunächst nichts mit der Frage zu tun, ob bei der Überempfindlichkeit humorale Antikörper in Funktion treten.

Falls der Befund sich aber bestätigte, würde er zunächst sehr dafür sprechen, daß die Verwandtschaft der Tuberkulinreaktion zur Anaphylaxie doch eine sehr nahe ist und würde daher zunächst die weiter oben angeführten Ausführungen von Bessau durch von ihm selbst beigebrachtes Material desavouieren. Er würde weiter für die Friedbergersche Ansicht von der Einheitlichkeit des sogenannten Anaphylatoxins sprechen, gegen welche wir uns gerade auf Grund unserer Tuberkulinbefunde immer gewendet haben, wie dies übrigens ganz neuerdings auch R. Pfeiffer in dem Werk von Friedberger und Pfeiffer tut. Nur muß es dem aufmerksamen Leser recht unverständlich sein, warum Bessau, wenn nach seinen Befunden so nahe Relationen zwischen Tuberkulin und den anderen anaphylaktischen Giften bestehen, erst bestritten hat, daß die Tuberkulinreaktion eine anaphylaktische ist.

Wenn die Tuberkulin-Allgemeinreaktion auch die Empfindlichkeit gegen Serum aufhebt, so spricht dies im Sinne von Hamburger und Monti für eine vom Tuberkulin herbeigeführte antianaphylaktische Wirkung, die, wie wir in Übereinstimmung mit diesen Autoren annehmen, nicht auf Antikörpern (welche gegen die anaphylaktischen Antikörper gebildet sind, also eigentlich Anti-Antikörpern) beruht. Sie kann aber sehr wohl auf dem Verlust der Antikörper selbst oder des Komplements beruhen.[1])

Die Bessauschen Protokolle zwingen also nicht dazu, seine Schlußfolgerungen anzuerkennen. Um noch ein wichtiges Detail herauszugreifen, so sehen wir in der Kurve, daß bei sehr abgesunkener Tuberkulinempfindlichkeit die Empfindlichkeit gegen intracutane Injektion von Rinderserum durchaus nicht gering oder im Absinken ist, sondern unabhängig von der Tuberkulinempfindlichkeit im Steigen resp. steigerungsfähig ist.

Wir sehen weiter in Bessaus Protokollen im Verlaufe der Tuberkulinbehandlung nicht ein gleichmäßiges Absinken der (intracutan ge-

[1]) Siehe die Kurventafel.

prüften) Tuberkulinempfindlichkeit, sondern wilde und völlig unbestimmbare Sprünge, etwa wie bei einer als hektisch bezeichneten Temperaturkurve. Die (therapeutischen) subcutanen Tuberkulininjektionen sind in dem betreffenden Falle häufig und in relativ sehr großer Dosierung ausgeführt worden. Liegt es da nicht nahe, die Sprünge in der Tuberkulinempfindlichkeit mit den Tuberkulininjektionen in Verbindung zu bringen, da die Häufigkeit der subcutanen Injektionen ein Zurruhekommen des Pendels gar nicht zuließ, wie wir dies zur Genüge aus den Opsoninstudien kennen. Wie dem aber auch sei, der schnelle Wechsel, der sich in dem Überempfindlichkeitszustand von Tag zu Tag bei der intracutanen Prüfung darbietet, deutet mehr auf das Mitwirken mobiler humoraler, als der vielmehr bodenständig gefestigten, stabilen histiogenen Antikörper.

Bessau hat es nicht unterlassen, aus seinen Anschauungen gleich weitgehende Schlüsse für die Tuberkulintherapie zu ziehen. Er stellt zunächst fest, was auch uns einwandfrei erscheint (was aber aus seiner Kurve nicht zu folgern ist, da wir die starke Dosensteigerung nicht mehr als reaktionslose Tuberkulintherapie ansehen können), daß reaktionslose Tuberkulinbehandlung einen langsamen Abfall der intracutanen Empfindlichkeit erzeugt, die nach Aussetzen der Behandlung wieder langsam ansteigt, aber nicht bis zur ursprünglichen Höhe. Er bezeichnet dann eine Tuberkulintherapie, deren Ziel es ist, die lokale Überempfindlichkeit herabzusetzen, als irrationell, evtl. gefährlich.

Dieser Ausspruch erscheint doch in keiner Weise haltbar. Allerdings haben wir selbst schon 1908 und 1909 immer wieder darauf hingewiesen, daß nicht die Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin es ist, welche die Resistenz gegen Tuberkulose bedingt, welche von Robert Koch, Löwenstein u. a. als „Immunität" angesehen wurde. Und es war nicht leicht, in die von solcher Stelle vertretenen Anschauungen eine Bresche zu legen. Diese ist nun doch gelegt, und die Bessausche Theorie ist auch eine Folge der von uns damals geäußerten Anschauungen. Auf Grund der klinischen Kontrollen waren wir uns jedoch von vornherein darüber klar, daß das spontane Absinken der Überempfindlichkeit im Verlauf einer Tuberkulose und das Absinken nach einer Tuberkulinbehandlung eine ganz verschiedene Bedeutung haben müsse. Denn im Verlauf einer Tuberkulose bleibt die Überempfindlichkeit erhalten resp. stets sensibilisierbar, solange die Prognose nicht ad malum vergens geworden ist, während sie im Verlauf einer Tuberkulinbehandlung stets absinkt. Da nun nicht daran zu zweifeln ist, daß eine richtig durchgeführte Tuberkulinbehandlung sicher nicht schadet, so erscheint es nicht haltbar, eine Tuberkulintherapie, welche die lokale Überempfindlichkeit herabsetzt (was sie doch in jedem Falle tut),

als irrationell und sogar gefährlich zu bezeichnen, wie es Bessau tut, der sogar hinzufügt, daß solche Fälle bei exogenen und endogenen Reinfektionen besonders gefährdet seien. In dieser Weise darf man sich bei der Aufstellung und Ausdeutung von Theorien nicht mit klinischen Tatsachen in Widerspruch setzen. Das Gleiche gilt für Bessaus Befund, daß beim Meerschweinchen Höhe und Anstieg der Kurve bei der subcutanen Tuberkulininjektion im großen und ganzen der Ausbreitung des anatomischen Prozesses parallel gehen. Dies gilt nach meinen Befunden schon nicht einmal für das Meerschweinchen. Vor allem mußte aber, um irrige Vorstellungen zu vermeiden, hinzugefügt werden, daß dies in ausgesprochener Weise für den Menschen nicht gilt. Träfe die Bessausche Angabe auch nur im beschränktesten Maße für den Menschen zu, so wäre die Tuberkulosediagnose nicht mehr etwas, das spezialistische Erfahrung weiterhin notwendig macht.

Sehr erstaunlich ist die Angabe von Bessau (S. 420), daß bei klinisch Tuberkulosefreien die Allgemeinempfindlichkeit gegen Tuberkulin sehr gering bzw. gleich Null ist. Befinde ich mich doch mit der Mehrzahl der Tuberkuloseforscher in Übereinstimmung, daß unter Umständen 80 % klinisch Tuberkulosefreier mit Allgemeinreaktion (Fieber) auf subcutane Tuberkulininjektionen reagieren. Wenn Bessau nun auf diese seine Angabe besonderen Wert legt und sie als „sichere Stütze seiner Theorie“ bezeichnet, so kann man diese Theorie als nicht sehr sicher fundiert ansehen.

Auf die erheblichen Widersprüche, die im Verlauf der umfangreichen Bessauschen Arbeiten in wichtigen Punkten, so bei der Ablehnung der Tuberkulinreaktion als Anaphylaxiephänomen, bei der Trennung des Tuberkelbacilleneiweiß vom Tuberkulin, bei der Aufstellung seiner Theorien aus seinen Protokollen, zutage getreten sind, haben wir in unseren Ausführungen hingewiesen. Es erscheint uns aber auch nicht als richtig, die komplexen und komplizierten Probleme der Tuberkuloseimmunität nur an der Hand einer Methodik — und sei es eine so wichtige, als wie wir die intracutane Tuberkulininjektion selbst stets angesehen haben — lösen zu wollen. Wir glauben gezeigt zu haben, daß die Behauptungen Bessaus aber auch dann nicht sämtlich zu halten sind, wenn man sich ganz auf den Boden seiner Methodik und Voraussetzungen begibt. Denn schließlich darf eine Theorie der Tuberkulinwirkung und Tuberkuloseimmunität sich unter keinen Umständen mit den klinischen Tatsachen in direkten Widerspruch setzen.

Es dürfte sich als notwendig erweisen, von den Vorgängen bei der Zerstörung des Tuberkelbacillus und bei der Aufschließung resp. dem Abbau des Tuberkulins eine bildliche Vorstellung zu geben und auf diese Weise klarzulegen, wie sich diese Vorgänge in den Rahmen, der



durch die Ehrlichsche Seitenkettentheorie gegeben ist, einordnen. Für den Wissenden braucht nicht weiter begründet zu werden, daß es sich nicht um die Darstellung der tatsächlichen Vorgänge selbst handelt, sondern um ein Bild, durch welches man eine plastische Vorstellung bekommt. Dieses körperliche Vorstellen hat auch den Vorzug, daß einem Lücken, welche die Theorie noch bietet, selbst zum Bewußtsein kommen.

Wir gehen am zweckmäßigsten von der Aufschließung oder dem Abbau des Tuberkulins aus. Mit Hilfe der Bordet-Gengouschen Technik hat Wassermann klargelegt, daß an das Tuberkulin der Antikörper (von ihm Antituberkulin genannt) herangeht und daß der Tuberkulin-Antituberkulinkomplex Komplement zu binden vermag. Der einfachste Ausdruck, den wir für den Abbau des Tuberkulins zu gewinnen vermögen, ist also der folgende (Abb. 3).

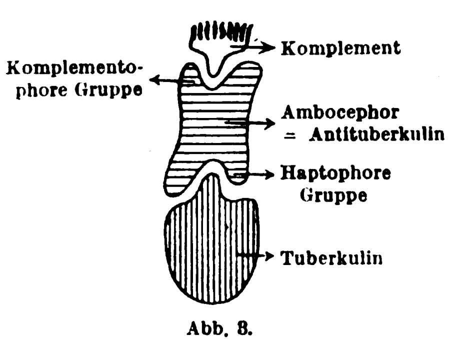


Abb. 3.

Dem Antituberkulin werden wir daher eine haptophore und eine komplementophore Gruppe zuzuerkennen haben.

Wir müssen uns nun der zweiten wichtigen Frage zuwenden, wie man es sich vorstellen muß, daß die lokalen Tuberkulinreaktionen, z. B. die Cutan- und die Stichreaktion und weiter die Herdreaktionen zustande kommen. Durch unsere Versuche 1908 und 1910 ist klargelegt, daß an den in Betracht kommenden Zellen sessile Receptoren sitzen müssen, welche das Tuberkulin an sich binden und auf diese Weise Reaktionen an den Stellen, an welche das Tuberkulin gebunden ist, hervorrufen. Der Beweis für diese sessilen Receptoren ist dadurch zu erbringen, daß beim Menschen und besonders beim Ochsen bei bestimmter Versuchsanordnung (s. die betr. Abschnitte) Tuberkulin im Hautbindegewebe gebunden wird. Von Sahli und Lewandowsky wird auf diese sessilen Receptoren großer Wert gelegt oder auf die lokale Gewebsimmunität wie sie es ausdrücken und was dasselbe ist. In der Anerkennung ihrer Bedeutung ist Sahli und Lewandowsky beizustimmen, denn man wird im Sinne der Ehrlichschen Seitenkettentheorie annehmen müssen, daß sie, im Überschuß gebildet, abgestoßen werden und somit eine Ursprungsstelle der humoralen Antikörper darstellen.

Wie man sich daher diese sessilen Receptoren vorzustellen hat, ergibt sich aus dieser Einordnung in die Seitenkettentheorie von selbst. Sie werden, da sie abgestoßen, das sog. Antituberkulin darstellen, eine haptophore und eine komplementophore Gruppe haben müssen und an der Zelle sitzend etwa folgendermaßen zu denken sein.

Wenn bei einer lokalen Reaktion oder bei einer Herdreaktion Tuber-



kulin an eine Zelle gelangt, so bestehen für die bildliche Vorstellung zwei Möglichkeiten. Die erste Möglichkeit ist die, daß das Tuberkulin mit seiner haptophoren Gruppe an die entsprechende Stelle des sessilen Zellreceptors geht und daß an der anderen Seite des Amboceptors das entsprechende Komplement sich anlagert, und daß auf diese Weise die Giftwirkung des Tuberkulins auf die Zelle übertragen wird (Abb. 4). Diese bildliche Darstellung Abb. 5 schafft recht einfache Verhältnisse, aber ist doch mit den experimentellen Ergebnissen nicht völlig in Übereinstimmung.

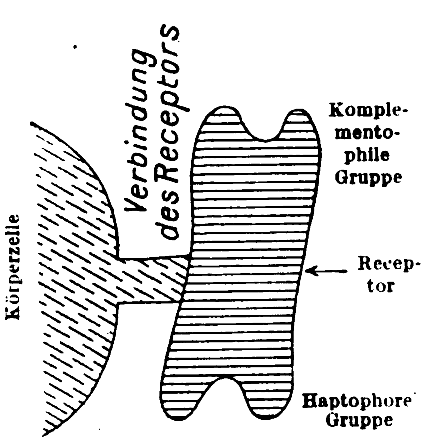


Abb. 4. Teil einer Körperzelle mit daraufsitzendem (sessilen) Receptor.

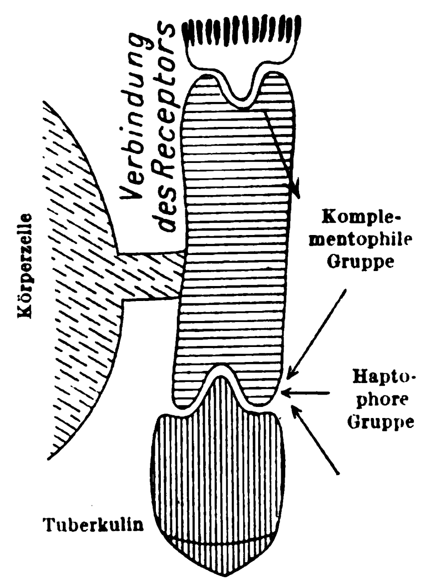


Abb. 5. Sessiler Receptor.

Durch diese wird einem die Annahme nahegelegt, daß nicht natives (unverändertes), sondern nur aufgeschlossenes, abgebautes Tuberkulin an sessile Receptoren herangehen kann. Als Beweise für diese Auffassung kommen folgende Tatsachen in Betracht. Bei völlig Tuberkulosefreien ist Tuberkulin unwirksam, geht also nicht an die Zellreceptoren heran. Dazu ist folgendes zu bemerken: Dieser Beweis ist nicht schlüssig und das Fehlen der Reaktionen kann auch dadurch erklärt werden, daß das Tuberkulin keine Receptoren findet, an welche es herangehen kann.

Trotzdem dürfte die kompliziertere Auffassung die zutreffende sein, und zwar aus folgendem Grunde: Die ganze Auffassung der Tuberkulcseantikörper geht in letzter Instanz zurück auf die Untersuchungen, welche Ehrlich und Morgenroth über die hämolytische Immunität angestellt haben. Die relativ einfachen Versuchsverhältnisse ergeben ein übersichtliches Bild der allerdings auch hier schon nicht ganz unkomplizierten Verhältnisse und selbst bei diesen denkbar einfachsten Versuchsverhältnissen geht der Komplex Erythrocyt und hämolytischer Ambozeptor + Komplement nicht unverändert an die Receptoren

der die hämolytischen Antikörper erzeugenden Zellen: einfach aus dem Grunde, weil dieser Komplex ungelöst nicht an die sessilen Receptoren herangelangen konnte.

1. weil dieser nicht in gelöstem oder kolloidalem Zustand befindliche Komplex aus mechanischen Gründen hierzu nur schwer in der Lage ist, und 2. weil man sich kaum vorstellen kann, daß der relativ riesengroße Komplex an die ultramikroskopisch zu denkenden Seitenketten des Protoplasmas herangehen kann. Wir werden uns also vorstellen müssen, daß das Herangehen an die sessilen Receptoren (das zur Antikörperproduktion unerläßlich ist) nur zustande kommen kann, nachdem durch den Vorgang der Hämolyse der große Komplex in eine Reihe von Splittern oder Kleinagregatteilen zerteilt worden ist, welche durch ihre Größenverhältnisse den geschilderten sessilen Receptoren besser angepaßt sind. Es ist also erst der Vorgang des hämolytischen Abbaus erforderlich, um die Teile an die sessilen Receptoren heranzubringen und wir werden uns den Vorgang etwa in folgender Weise denken müssen (Abb. 6 u. 7).

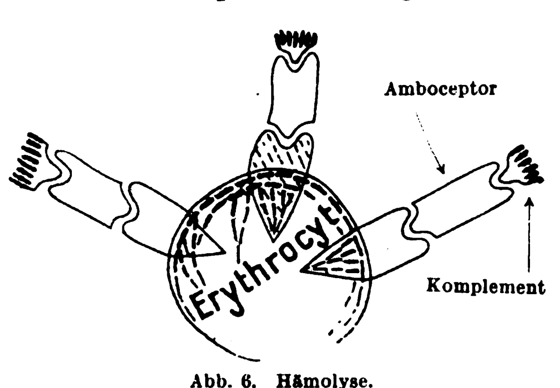


Abb. 6. Hämolyse.

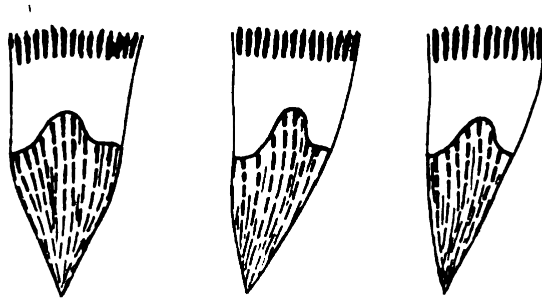


Abb. 7. Erythrocytenteile nach der Hämolyse.

Ich sehe nun bisher keine Möglichkeit, mir den Vorgang bei der Tuberkulinwirkung anders vorzustellen, und dieser Mechanismus hat noch das für sich, daß er es verständlich macht, daß durch den gleichen Vorgang aus Tuberkelbacillen ohne Zwischenstufen die gleichen Produkte in Freiheit gesetzt werden, wie aus dem Tuberkulin. Dies stimmt mit den tatsächlichen Beobachtungen überein und hat mich schon früher veranlaßt, den Satz aufzustellen und biologisch und pathologisch-anatomisch zu begründen, daß zwischen der Wirkung des Tuberkulins und der der Tuberkelbacillen keine prinzipiellen Unterschiede bestehen.

Der Vorgang bei der Aufschließung des Tuberkulins ist bildlich etwa folgendermaßen zu denken. Wir gehen wieder vom Tuberkulin aus, wie sich seine Konstitution nach dem Wassermannschen Versuch darstellt. Analog der Hämolyse wird das Tuberkulinmolekül in Stücke

geschlagen und es bildet sich dabei ein neuer Körper, welcher durch eine besondere haptophore Gruppe geeignet ist, die Gift- und Reizwirkung auf die Zellen, welche die passenden Receptoren haben, zu übertragen (Abb. 8 und 9).

Wem es erwünscht erscheint, der kann sich auch vorstellen, daß die haptophore Gruppe des lysierten Tuberkulins auf den sessilen Zellreceptor (das spätere Antituberkulin im abgestoßenen Zustande) paßt.

Wieder im Rahmen der Seitenkettentheorie wird man sich vorstellen müssen, daß als Folge konzentrierter Reizwirkung der Zelltod (Nekrose) eintritt, bei weniger konzentrierter Reizwirkung dagegen die Abstoßung von Receptoren und ihre Neubildung in vermehrter Menge.

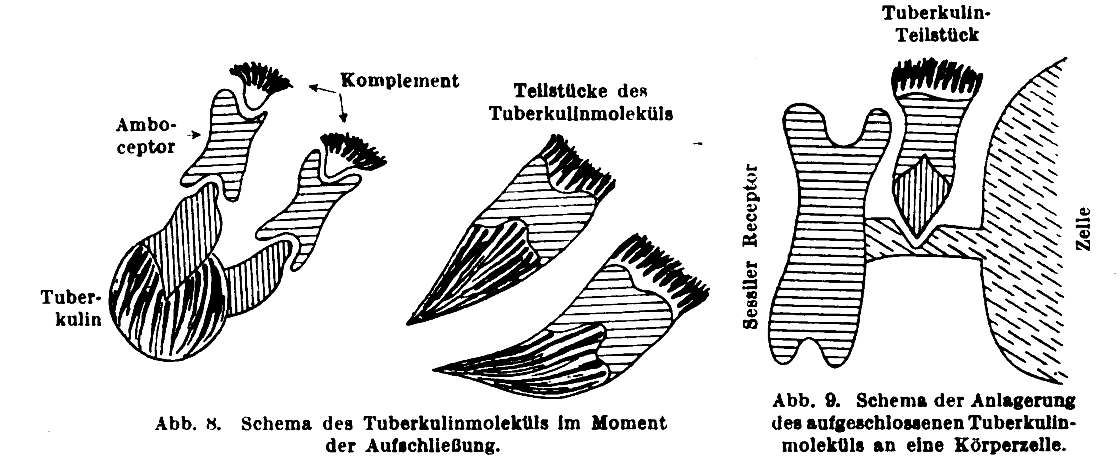


Abb. 8. Schema des Tuberkulinmoleküls im Moment der Aufschließung.

Abb. 9. Schema der Anlagerung des aufgeschlossenen Tuberkulinmoleküls an eine Körperzelle.

Die biologischen Versuche machen es wahrscheinlich, daß die Affinität des aufgeschlossenen und abgebauten Tuberkulins besonders auf die Bindegewebs- und Gefäßzellen eingestellt ist. Dies wird dadurch augenscheinlich, daß die Giftwirkung stets mit außerordentlich ausgesprochenen exsudativen und entzündlichen Erscheinungen einhergeht.

Wir haben uns nun mit der wichtigen Frage zu befassen, ob es zutreffend ist, wie dies meist ganz generell geschieht, die Empfindlichkeit gegen Tuberkulin, wie sie sich durch den Ausfall der Stichreaktion manifestiert, mit dem Gehalt an disponiblen (humoralen) Antikörpern in direkte Relation zu setzen. Dies ist sicher nicht richtig, und wenn man es trotzdem tut, so muß man sich darüber klar sein, daß man im Interesse einer kurzen Ausdrucksweise etwas ausspricht, was sachlich nicht ganz zutrifft. Denn schon die Tatsache allein, daß bei Tuberkulinbehandlung die Empfindlichkeit gegen Stichreaktionen abnimmt (während man doch der Ansicht ist, daß dabei die humoralen Antikörper angereichert werden und dies der beabsichtigte Zweck der Tuberkulinbehandlung ist) zeigt, daß man den Ausfall der Stichreaktion mit dem Gehalt an humoralen Antikörpern nicht in direkte Relation bringen darf.

Eine kurze Überlegung zeigt ja auch, daß der Ausfall einer lokalen Tuberkulinreaktion wie auch einer Reaktion im Krankheitsherd von folgenden drei Faktoren abhängt:

1. Von den Antikörpern, welche die als wahrscheinlich erwiesene Aufschließung des Tuberkulins vorbereiten;

2. von dem Vorhandensein sessiler Receptoren an den betreffenden Körperzellen und

3. von dem wechselnden Empfindlichkeitszustand der Zelle, auf die durch die Anlagerung des aufgeschlossenen Tuberkulins erzeugte Reizwirkung, welche nach der Gewöhnung der Zelle an bestimmte Tuberkulinkonzentrationen wechselt.

Daß dem so ist, zeigen biologische Versuche, welche beweisen, daß gleiche Tuberkulinkonzentrationen, auf die gleiche Zelle angewandt, eine verschiedene Wirkung ausüben können und daß die Wirkung dann eine geringe ist, wenn schließlich Unempfindlichkeit gegen die betreffende Tuberkulinkonzentration eingetreten ist. (Receptorentoleranzphänomen.) Diese Vorstellung dürfte eigentlich für das medizinische Denken nichts Befremdendes haben, nachdem die Pfefferschen Versuche über positive und negative Chemotaxis erwiesen haben, daß ein und die gleiche Konzentration, z. B. von Äpfelsäure, welche für ungewöhnte Amöben negativ chemotaktisch wirkt, für daran gewöhnte ohne Einfluß blieb, oder wenn die Gewöhnung an eine etwas weniger konzentrierte erfolgt war, positiv chemotaktisch wirkt. Das Experiment beweist, daß beim Tuberkulin analoge Verhältnisse als vorliegend angenommen werden dürfen.

Erzeugt man durch subcutane Injektion großer Tuberkulinmengen starke Einstichreaktionen, so flauen die Stichreaktionen (nach anfänglicher Steigerung) allmählich immer mehr ab. Trotz dieser Bedenken ist praktisch nichts dagegen einzuwenden, wenn das Absinken der Stichempfindlichkeit, das während und nach dem Durchmachen von Infektionskrankheiten von besonderer Wichtigkeit ist, mit der Menge der humoralen Antikörper in Verbindung gesetzt wird, weil anzunehmen ist, daß in Analogie mit den humoralen Antitoxinen bei den humoralen Tuberkulin-Antikörpern auf äußere Einwirkung schnellere Änderungen erfolgen, als bei den sessilen Receptoren, da der celluläre Immunitätszustand, wie er sich durch das Vorhandensein der Receptoren ausdrückt, selbstverständlich ein stabilerer ist, wie dies auch Römer für die Tuberkulose postuliert.

Wenn wir nun glauben, daß die bildliche Darstellung uns erlaubt, über das Wesen der Tuberkulinwirkung eine etwas bessere, weil plastische Vorstellung zu bekommen, so wollen wir offen bekennen, daß, wie es bei einem so komplizierten Gebiet wohl verständlich ist, noch genug Probleme ungeklärt übrig bleiben, vielleicht auch gerade bei jedem



Fortschritt neu entstehen. Hierin beruht ja gerade der Wert einer sog. Arbeitshypothese. Von solchen Problemen sei erwähnt, daß unsere bildliche Darstellung es nicht ganz verständlich macht, warum stärkere Tuberkulinkonzentrationen stärkere Reaktionen geben. Im Rahmen unseres Bildes gibt es aber hierfür zwei Erklärungsmöglichkeiten. Man könnte erstens annehmen, daß jede Zelle mehrere Receptoren für Tuberkulin hat und daß die Reizwirkung, die auf die Zelle ausgeübt wird, um so stärker ist, je mehr diese Receptoren besetzt werden. Es besteht aber auch die Möglichkeit anzunehmen, daß die stärkere Reaktion durch Massenwirkung zustande kommt, indem bei stärkerer Tuberkulinkonzentration (das Vorhandensein der erforderlichen lytischen Antikörper vorausgesetzt) mehr Zellen mit Tuberkulinaggregat besetzt werden als bei schwächerer Konzentration.

Literatur.

Lewandowsky, F., Die Tuberkulose der Haut. Berlin, J. Springer. 1914. — Ders., dieses Archiv. 1916. — Zidor, Sammelreferat über Hauttuberkulose. — Wolff-Eisner, Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität. 2. Aufl. Würzburg. 1909. — Radziewski, Zeitschr. f. Hyg. **37**. — Helmholtz u. Toyofoku, Branders Beitr. **17**, 39. — Ders., Histologische Untersuchung über die ersten Veränderungen nach der Tuberkuloseinfektion. — Ders., Über das zeitliche Auftreten der Tuberkulin-Empfindlichkeit. Branders Beitr. **17**, 257. — Römer, Experimentelle kritische Untersuchung zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Zeitschr. f. Infekt. d. Hautkrankh. **6**, H. 6. 1909. — Ders., Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Branders Beitr. **11**, H. 2. 1908. — Bessau, Die Tuberkulinempfindlichkeit und die durch Tuberkulindarreichung zu erzielende Tuberkulinunempfindlichkeit. Jahrb. f. Kinderheilk. **81**. 1915. — Jadassohn, dieses Archiv, **119**, 10. 1914. — Sahli, Tuberkulinbehandlung und Tuberkuloseimmunität. 3. Aufl. Basel. 1910. — Wolff-Eisner, Über Tuberkulose und Schwangerschaft und über die Bedeutung der neuen Auffassung vom Wesen der Tuberkulinwirkung für die Praxis. (Vortr. in der Berl. gynaek. Ges.) Zeitschr. f. Geburtshilfe. **68**, 321 u. 755. — Dies., Die Bedeutung der Conj.-Reaktion nebst Bemerkungen über Tuberkulinimmunität und Therapie. Vortr. in der New Yorker Patholog. Society, Okt. 1908. Abgedruckt in Münch. med. Wochenschr. Nr. 45, 1908. — Hamburger u. Monti, Münch. med. Wochenschr. Nr. 25, 1330. 1910. — Bail, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **4**, 470; **12**, 451. — Wolff-Eisner, Über entgiftete Tuberkuline. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 47/48. 1910.



Druckfehlerberichtigung.

In der Band 130 veröffentlichten Arbeit von W. Gieseler: „Über die Beziehungen zwischen der Farbe des Kopfhaares und der langen Körperhaare in ihrer Bedeutung für die gerichtliche Medizin“ ist zu setzen:

auf Seite 165 in Tabelle I, letzte Spalte, letzte Zeile statt 583 — 584;
auf Seite 167 in Tabelle III, Zeile 6, Spalte 4 statt 6 — 8;
auf Seite 168, Zeile 19 statt blaugrau — blau.



Autorenverzeichnis.

Inhaltsverzeichnis.



E

